

**T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALBENDAZOL - ALKOL SOLÜSYONUNUN
HEPATOBLİYER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ
(Deneysel Çalışma)**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÜRAY SARP**

SAMSUN 2009

**T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALBENDAZOL - ALKOL SOLÜSYONUNUN
HEPATOBLİYER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ
(Deneysel Çalışma)**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÜRAY SARP**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KENAN ERZURUMLU**

SAMSUN 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim ve kendime örnek edindiğim Anabilimdalımızın TÜM HOCALARINA; tezime katkılarından dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Kenan ERZURUMLU, Doç Dr Cafer Polat'a, tez çalışmam süresince yardımını esirgemeyen Fakültemiz Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Murat HÖKELEK'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel BEK'e, Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yavuz GÜLBAHAR ve Dr Yonca KABAK 'a, asistanlığım süresince beraber çalıştığım Genel Cerrahi Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve bölüm çalışanlarına, tüm imkânlarıyla benim bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan annem, babam, tüm aileme, üniversiteden beri bana destek olan değerli eşim Dr. Arzu Sarp'a sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Güray SARP

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR YAZISI	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1 - GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 - GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Kist Hidatiği	2
2.1.1.Tarihçe	2
2.1.2.Epidemiyoloji	2
2.1.3 Sınıflandırma	3
2.1.4 Parazitoloji	3
2.1.5 Morfoloji	4
2.1.6 Klinik	5
2.1.7 Tanı Yöntemleri	6
2.1.8 Tedavi	9
2.1.9 Skolisidal Maddeler	16
2.1.10. Kostik Sklerozan Kolanjit	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Solüsyonların hazırlanması	20
3.2. Deneyin Yapılması	20
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme	22
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	22
3.5. İstatistik	24
4.BULGULAR	25
4.1.Biyokimyasal bulgular	25
4.2. Karaciğerdeki Histopatolojik Bulgular	31
4.3. Safra Kanalının Histopatolojik Bulguları	43

5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ	56
7.KAYNAKLAR	57

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Gharbi sınıflaması
- Tablo 2.** Karaciğerin histopatolojik skorlaması
- Tablo 3.** Biyokimyasal bulgular
- Tablo 4.** AST 1 ve AST 2 nin ortalamaları
- Tablo 5.** ALT 1 ve ALT 2 nin ortalamaları
- Tablo 6.** GGT1 ve GGT2'nin ortalamaları
- Tablo 7.** ALP 1 ve ALP 2 nin ortalamaları
- Tablo 8.** TBİL1 ve TBİL 2 nin ortalamaları
- Tablo 9.** Histopatolojik bulgular
- Tablo 10.** Hidropik değişiklik ortancaları
- Tablo 11.** Tek hücre nekrozu ortancaları
- Tablo 12.** Hepatosellüler nekroz ortancaları
- Tablo 13.** Portal enflamasyon ortancaları
- Tablo 14.** Safra kanalı histopatolojik skorlaması
- Tablo 15.** Safra kanalı histopatolojik bulguları
- Tablo 16.** Safra kanalı mukoza hiperplazisi ortancaları
- Tablo 17.** Safra kanalı hidropik değişiklik ortancaları
- Tablo 18.** Safra kanalında inflamasyon ortancaları

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Basit komimikasyon
- Şekil 2** Açık intrabilyer rüptür ve obstrüktif sarılığın nedeni
- Şekil 3.** Koledoğa solüsyonların verilmesi
- Şekil 4.** AST 1 ve AST nin karşılaştırılması (0. ve 30. gün)
- Şekil 5.** ALT 1 ve ALT 2 nin karşılaştırılması
- Şekil 6.** GGT1 ve GGT2 nin karşılaştırılması
- Şekil 7.** ALP 1 ve ALP 2 nin karşılaştırılması
- Şekil 8.** TBİL1,2 nin karşılaştırılması
- Şekil 9.** Hidropik değişiklik grafiği
- Şekil 10.** Tek hücre nekrozu grafiği
- Şekil 11.** Hepatosellüler nekroz grafiği
- Şekil 12.** Portal enflamasyon grafiği
- Şekil 13.** Normal görünümde karaciğer dokusu (SF grubu)
- Şekil 14.** Hidropik değişiklik (Albendazol-alkol grubu; derece 3)
- Şekil 15.** Hidropik değişiklik (Albendazol-SF grubu; derece 3)
- Şekil 16.** Hidropik değişiklik (Alkol-SF grubu; derece 3)
- Şekil 17.** Hidropik değişiklik (SF grubu; derece 3)
- Şekil 18.** Tek hücre nekrozu(Albendazol-alkol grubu; derece 2)
- Şekil 19.** Tek hücre nekrozu(Albendazol-SF grubu; derece 1)
- Şekil 20.** Hepatoselüler nekroz (Albendazol-SF grubu; derece 2)
- Şekil 21.** Portal enflamasyon((Albendazol-alkol grubu; derece 2)
- Şekil 22.** Portal enflamasyon((Albendazol-SF grubu; derece 2)
- Şekil 23.** Portal enflamasyon((Alkol-SF grubu; derece 2)
- Şekil 24** Safra kanalı mukoza hiperplazisi grafiği
- Şekil 25** Safra kanalı hidropik değişiklik grafiği
- Şekil 26** Safra kanalı inflamasyon grafiği
- Şekil 27.** Normal görünümde safra kanalı (SF grubu)
- Şekil 28.** Safra kanalı mukozasındaki histopatolojik değişiklikler. (Albendazol-SF grubu)

Şekil 29. Safra kanalı mukozasındaki histopatolojik değişiklikler (Albendazol-alkol grubu).

Şekil 30. Safra kanalı mukozasındaki histopatolojik değişiklikler .(Alkol-SF grubu)

KISALTMALAR

EG	: Ekinokokus granulozus
EM	: Ekinokokus Multilokularis
EO	: Ekinokokus Oligoartrus
EV	: Ekinokokus Vogeli
İHA	: İndirekt Hemaglutinasyon Testi
ELİSA	: Enzyme Linked İmmünosorbent Assay
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
AST	: Aspartat amino transferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
GGT	: Gama glutamil transferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
T.BİL	: Total Bilirübin
HD	: Hidropik değişiklik
YD	: Yağlı dejenerasyon
TN	: Tek hücre nekrozu
A	: Apse oluşumu
K	: Kanama
HN	: Hepatoselüler nekroz
PE	: Portal enflamasyon
F	: Fibrozis
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ES	: Endoskopik Sfinkterotomi
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography

ÖZET

ALBENDAZOL - ALKOL SOLÜSYONUNUN HEPATOBİLİYERSİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Hidatik kist hastalığı ülkemiz için önemli sağlık ve ekonomik sorun olmaya devam etmektedir. Medikal tedavi olanağı vardır ancak hastalığın tedavisi esas olarak cerrahidir. Cerrahinin en önemli komplikasyonu sekonder hidatidozistir. Karaciğer hidatik kistlerinin cerrahi tedavisinde kist içindeki canlı skolekslerin öldürülmesi amacıyla skolisidal ajanlar kullanılmaktadır. Skolisidal ajanların çoğunun bazı toksik etkileri vardır. Bu çalışmada in vitro olarak alkol içinde çözünmüş albendazola daha sonra serum fizyolojik eklemek suretiyle albendazol konsantrasyonu yüksek bir solüsyon elde edilmiş ve bu solüsyonun hepatobiliyer sistem üzerine olası etkileri araştırılmıştır.

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi araştırma laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Her grupta 10 sıçan olmak üzere toplam 40 adet sıçan içeren 4 grup oluşturuldu (Grup I: Alkol-Serum fizyolojik, Grup II: Albendazol- Serum fizyolojik, Grup III: Albendazol-Alkol- Serum fizyolojik, Grup IV: Serum fizyolojik). Tüm deneklerden, cerrahi girişim öncesi ve postoperatif 30.gün kan alınarak AST, ALT, total Bilirubin, ALP ve GGT araştırmaları yapıldı. Başlangıçta alınan kan örneklerindeki biyokimyasal değerler arasında gruplar arasında bir fark bulunmadı. Tüm gruplarda işlem öncesi ve işlem sonrası ALT, ALP, AST, bilirubin, GGT düzeyleri arasında kayda değer bir artma ya da azalma bulunmadı.

Histopatolojik araştırmada karaciğerde HD'nin açısından tüm gruplarda anlamlı derecede patolojik bulgu saptanırken Grup 2 ve Grup 3'de daha yüksek derecede HD saptandı. TN çalışma gruplarında anlamlı derece yüksek bulunurken kontrol grubunda gözlenmedi. HN Grup 2' de daha yüksek olmak üzere çalışma gruplarında yüksek olarak bulunurken kontrol grubunda gözlenmedi. Ortak safra kanalında mukoza hiperplazisi, inflamasyon, hidropik değişiklik Grup 1 ve Grup 2'de, Grup 3 ve 4'e göre belirgin derecede yüksek tespit edildi.

Sonuç olarak, kist hidatiğin medikal tedavisinde yararlı bir ilaç olan albendazolun sudaki çözülme problemi nedeniyle, çözücü olarak kullanılan alkol ile birlikte biliyer sisteme verildiğinde albendazoldan beklenenden daha fazla bir hepatobiliyer hasara yol açmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Hidatik kist, albendazol-alkol solüsyonu, hepatobilier sistem

ABSTRACT

THE EFFECTS OF ALBENDAZOLE-ALCOHOL SOLUTION ON HEPATOBILIARY SYSTEM

(Experimental Study)

Hydatid cyst disease is keeping on to be an important health and economic problem for our country. There is facility for medical treatment but the main treatment of this disease is surgery. The most important complication of surgery is secondary hydatidosis. In the surgical treatment of liver hydatid cysts, for the purpose of killing the alive scoleces in the cyst, scolicidal agents are being used. Most of the scolicidal agents have some toxic effects. In this study, a solution with high albendazole concentration has been obtained by adding normal saline into albendazole that has been dissolved in alcohol as in vitro and the likely effects of this solution on the hepatobiliary system have been investigated.

The study was performed in the surgical research laboratory of 19 Mayıs University Medical Faculty. In the study, Wistar Albino kind rats were used. 4 rat groups that include 40 rats in totally and 10 rats in each group were composed. (Group 1: Alcohol-Normal saline, Group II: Albendazole-Normal saline, Group III: Albendazole-Alcohol-Normal saline, Group IV: Normal saline) AST, ALT, total bilirubin, ALP and GGT researchs were performed by drawing blood from all of the subjects in preoperation and postoperation 30. day. Initially, no difference was found in terms of biochemical values in the taken blood samples between the groups. In all groups, no considerable increase or decrease was found at the ALT, ALP, AST, bilirubin, GGT levels, in preoperation and postoperation. In the histopathological research, whereas significant pathological sign was determined in terms of HD in liver in all groups, higher level HD was determined in Group II and III. Whereas TN was found significantly high in study groups, it has not been observed in control group. HN was found high in the study groups, particularly higher in group II, it wasn't observed in control group. Mucosa hyperplasia in the common bilier duct, inflammation, hydropic change were determined significantly higher in Group 1 and 2 comparing to group 3 and 4.

In conclusion, because its dissolving problem in water, when albendazole that is a benefit medicine in the medical treatment of cyst hidatit is given to biliary system with alcohol as a dissolvent, it was seen that this solution didn't cause more hepatobiliary damage than albendazole only.

Key Words: Hydatit cyst, Albendazole-Alcohol Solution, hepatobiliary system

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Hidatik kist hastalığı bilinen en eski hastalıklardan birisi olup ülkemiz için önemli sağlık ve ekonomik sorun olmaya devam etmektedir. Ekinokokus granulozus (EG) neden olduğu hidatidosis dünyanın her yerinde yaygın olan ve büyük ekonomik kayıplara yol açan paraziter bir hastalıktır. Hastalık birçok Akdeniz ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de endemik olarak görülmektedir. Ekinokok kisti hemen hemen her organa yerleşebilme özelliğine sahiptir. İnsanlarda en çok karaciğer ve akciğere yerleşir.

Medikal tedavi olanağının da bulunmasına rağmen hidatik kist hastalığının tedavisi esas olarak cerrahidir. Bununla birlikte son yıllarda girişimsel radyolojik yöntemlerde karaciğere yerleşen kistlerin tedavisi için yaygın kullanılmaktadır. Cerrahinin en önemli komplikasyonu sekonder hidatidozistir. Bu komplikasyon etkin skolisidal maddelerin kullanımı ve özenli bir cerrahi teknikle önlenabilir. Karaciğer hidatik kistlerinin cerrahi tedavisinde kist içindeki canlı skolekslerin öldürülmesi amacıyla çok sayıda skolisidal ajanlar yıllardır kullanılmaktadır^(1,2,3). Eter ve formaldehit bu amaçla kullanılan ilk maddelerdir⁽⁴⁾.

Skolisidal ajanların çoğunun bazı toksik etkileri vardır. Bu ajanların safra kanallarıyla ilişkili kistlerin içine uygulanması ve biliyer kanala geçişi sonucunda sklerozan kolanjit gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir^(5,6). Burada klinik tablo, seyir ve histopatolojik olarak primer sklerozan kolanjitten farklılık gösterir. Ani başlangıç, biliyer sistemde segmenter tutulma ve lezyonun üstünde dilatasyon özellikleri ile primer sklerozdan ayrılmakta ve değişik araştırmacılar tarafından “kostik sklerozan kolanjit” adıyla anılmaktadır^(7,8).

Bilinen ve kullanılan protoskolisidal solüsyonlar içinde hepatobiliyer yan etkiler açısından en uygun olanı, albendazol solüsyonudur. Ancak ülkemizde de yaygın olarak kullanılan albendazolun lipofilik olmasından dolayı serum fizyolojik içinde çözünmesinde zorluk yaşanmaktadır. Bu çalışmanın amacı in vitro olarak alkol içinde çözülmüş albendazola daha sonra serum fizyolojik eklemek suretiyle albendazol konsantrasyonu yüksek bir solüsyon elde etmek ve bu solüsyonun hepatobiliyer sistem üzerine olası etkilerini araştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Kist Hidatiği

2.1.1.Tarihçe

Kist hidatik *Ekinokokus granulozus* tenyasının neden olduğu ve aynı zamanda hidatidozis olarak da bilinen klinik bir antitedir. Hastalık Talmud’ da “su ile dolu keseler” olarak tanımlanmış ve Hipokrat (M.Ö 160-347) “Aforizma” adlı eserinde hidatik hastalıktan “karaciğer su ile dolduğunda ve epiploona patladığında, karın su ile dolar ve hasta ölür” diye söz etmiştir. Rudolphi hidatik terimini insanlarda hydatidozis tanımında ilk olarak kullanmıştır ve kist çengellerini göstermiştir. Sieboldt ve Haubner 1853’te parazitin yaşam siklusunu ortaya koymuş, 1862’de ise Krabbe ve Finsen bunun köpeklerden bulaşan bir hastalık olduğunu göstermiştir^(9,10).

2.1.2.Epidemiyoloji

Hidatik kist hastalığı hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde endemik olarak görülmektedir. Hastalık koyun ve sığır yetiştiren fakat bu işle ilgili sağlık sorunlarını yeterli derecede çözümleyememiş ülkelerde, Akdeniz ülkeleri, Orta Avrupa’da, Güney Amerika’da, Ortadoğu’da, Doğu Afrika’da, Avustralya’da ve Yeni Zelanda’da oldukça yaygındır⁽¹¹⁾. En yaygın bulunduğu Kenya’nın Turkana bölgesinde sıklık 100 000’de 200’dür. Hastalığın sıklığı Arjantin’de 100 000’de 10, Yunanistan’da 100 000’de 8, Türkiye’de ise 100 000’de 6,6 dır⁽¹²⁾.

Hastalık ülkemiz içinde son derece önemli bir sağlık sorunudur. Önceleri Orta ve Doğu Anadolu’da ve hayvancılık ile uğraşan veya köpeklerle yakın teması olanlarda daha sık görülmekte iken, son yıllarda büyük şehirlere olan yoğun göç ve yetersiz hijyen nedeniyle artık ülkemizin her bölgesinde rastlanabilmektedir⁽¹³⁾. İnsan çevresinde en önemli enfeksiyon kaynağı köpeklerdir. Hastalığın herhangi bir bölgedeki prevalansı, o yöredeki enfekte köpek ve hastalıklı sığır ve koyun sayısı ile doğru orantılıdır. Köpek insan ilişkisinin sıkı olduğu bölgelerde hastalık insidansı yüksektir⁽¹¹⁾. Hastalık günümüzde gelişen uluslararası ilişkiler ve ulaşım olanakları nedeniyle endemik bölgeler dışında da görülebilmektedir.

2.1.3.Sınıflandırma

Ekinokokus Granulosis (EG): En sık görülenleri kistik ekinokoka neden olan EG'in larva formlarının (metasestod) neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur.

EG'in farklı coğrafi bölgelerde morfolojisi ve biyolojisi de değişiklikler göstermektedir. Genetik yapılar ve biyolojik ölçütlerine göre altı farklı EG tiplmesi yapılmıştır (koyun, sığır, at, deve, domuz, geyik türleri). İnsanları en sık enfekte eden ve ülkemizde en sık görülen tipi koyun tipi EG'dir^(10,12).

Ekinokokus Multilokularis (EM): Orta ve Kuzey Avrasya, Kuzey Amerika'da izlenir. Ana konak tilkiler, köpekgiller ve kedigillerdir. Ara konak kemirgenler ve insanlardır. Multivezikülerdir ve karaciğere lokalize olur.

Ekinokokus Oligoartrus (EO): Orta ve Güney Amerika'da izlenir. Ana konak vahşi kedigiller, ara konak sıçanlardır. Polikistikdir. Kas ve karaciğere yerleşir.

Ekinokokus Vogeli (EV): Orta ve Güney Amerika'da izlenir. Ana konak vahşi köpek, ara konak sıçan ve insanlardır. Polikistikdir ve karaciğere yerleşir^(9,10,14).

2.1.4 Parazitoloji

Karaciğer kist hidatik etkeni olan EG; Plathelminthes bölümünün Cestoidea sınıfının Cestoda alt sınıfından Echinococcus cinsine bağlıdır. Parazitin erişkin şekli ana konağın proksimal ince bağırsağında yaşar. Larva formu ise koyun ve sığır başta olmak üzere manda, tavşan, at, geyik, deve, domuz, maymun, fare, sincap gibi ara konak olan hayvanların iç organ ve dokularında bulunur. İnsan, EG yaşam siklusuna ara konak olarak girmektedir^(18,19).

Ana konağın proksimal ince bağırsağında yaşayan şeritlerin ortalama yaşam süreleri iki yıldır. Olgunlaşan terminal gebe halkanın vücuttan kopması veya çatlaması ile bağırsağa dökülen yumurtalar gaita ile dışarı atılırlar. Koruyucu kitin tabakası ile kaplı olan heksakant embriyonlu yumurtalar doğa koşullarına oldukça dayanıklıdırlar. Nemli ortamda bir hafta, soğuk ortamda dört aya kadar canlılıklarını koruyabilirler. Kuruma ve ısıya karşı oldukça duyarlı, kimyasal maddelere karşı oldukça dirençlidirler⁽¹⁸⁾.

EG yaşam döngüsünü evcil ve yabani etobur ve otobur hayvanlar arasında sürdürmekte, insanlar bu halkaya rastlantısal olarak girmektedir. Bulaşma, hayvanın gaitası ile enfekte olmuş ot, sebze ve meyvelerin yenmesi, hayvanın tüyleri üzerine

yapışmış olan yumurtaların inhalasyon yoluyla alınması veya hayvan ile temas sonucu ile bulaşan yumurtaların sindirim sistemine geçmesi ile olur⁽²⁰⁾. Bu şekilde yutulan yumurtalar midenin asit salgısından etkilenmeden duodenuma geçerler. Burada bulunan pankreatik enzimler yumurtaların dışındaki kutikula tabakasının erimesine yol açar. Böylece oncosphera (embriyo, larva) serbest kalmış olur. Serbest kalan oncosphera çengelleri vasıtası ile barsak mukozasına tutunarak mukozada kendine yol açar ve venüllere varır. Buradan portal dolaşıma geçen larvaların %70'i karaciğer sinüzoidlerinde tutulur. Karaciğer filtresini aşanların bir kısmı akciğerde tutulur, ancak bunlarında 1/3'ü burayı da aşır sistemik dolaşıma geçerler ve dalak, böbrek, beyin, kas, kemik, göz tutulumu yaparlar⁽²¹⁻²²⁾.

2.1.5. Morfoloji

A) Erişkin: EG' un boyu 2.0-11.0 mm eni ise 0.6 mm'dir. Vücudu 3-4 halkalıdır. Skoleks küçüktür. (0.26-0.36 mm). Dört tane çekmeni bulunmakta, rostellum 0.1-0.14 mm çapında olup iki sırada dizilmiştir. Tüm çengellerin 28-50 tane olabildiği bildirilmiştir^(11,15).

Gövde (strabila) genellikle 3 halkalı olup nadiren 4 halkalı olabilir. Genital organlar gelişmiş olup dişi döllenme organları halkanın 1/3 arka kısmında yer almaktadır. Son halka (proglottid) gebe halka olup, vücudun yarısı kadar ya da daha büyük görülmektedir. Uterus halka boyunca uzanmakta, içinde 200-800 yumurta bulunabilmektedir.

B) Yumurtalar: Yumurtalar yuvarlak veya hafif oval 28-36 milimikron çapında, kalın çeperli, koyu kahve renginde ve ışınsal çizgi görünümündedir. İçlerinde 6 çengelli embriyo (onkosfer) bulunmaktadır. Embriyofor embriyoyu dış koşullardan koruyan önemli bir tabakadır⁽¹⁶⁾.

C) Protoskoleks: Ekinokokus kisti içindeki germinatif membrandan doğan 0.14-0.20 mm boyunda, 0.12-0.16 mm eninde oval yapılar olup rostellumda 32-40 tane çengelleri ve 4 adet çekmeni bulunmaktadır⁽¹¹⁾.

D) Metasestod (Hidatik kist): Tam gelişmiş bir metasestod tipik olarak ünloküler yuvarlak, sıvı dolu bir küre şeklindedir. Üç tabakadan oluşmaktadır; içten dışa doğru germinal tabaka, kütiküler membran ve en dışta konağa ait perikistik tabaka yer

almaktadır. Germinal tabaka ve kütiküler membran parazite, perikist konağa ait tabakadır⁽¹⁷⁾.

Germinatif tabaka; Kist duvarının iç tabakasıdır. Süt beyazı veya sarımsı beyaz renkte ve 10-25 mm kalınlığında olduğu, bu tabakanı proliferasyonu ve kapsül oluşumunun içe doğru olduğu, kist duvarının keselenmesiyle merkez kaviteyle bağlantılı sekonder keseler gelişebildiği bildirilmektedir⁽¹⁵⁾.

Kütülula: 1-3 mm kalınlıktadır. Perikistik tabaka ile çevrelenmiştir. Membran beyaz, jelatinöz, polisakkaritten zengin esnek aselüler bir tabakadır. PAS pozitif boyanması tanıda önemli bir belirleyicidir.

Perikist: Ara konağın kiste karşı oluşturduğu yoğun fibröz dokudur. Koruyucu fonksiyonun yanında besin geçişine engel olmamaktadır^(12,15).

E)Hidatik Sıvı: Hidatik kistlerin içi germinal tabakanın endojen salgıları sonucu kaya suyu (eau de roche) denen duru ve saydam bir sıvı ile doludur. Bazik (pH:7.2-7.4) olup, yoğunluğu 1007-1015 arasındadır. Antijenik özelliğe sahiptir⁽¹⁵⁾.

2.1.6 Klinik

Hidatik kistin başlıca yerleşim yerleri karaciğer, akciğer, karın boşluğu, kas, derialtı dokuları, böbrek, dalak ve kemik dokusu olarak belirtilmektedir. Daha az olarak plevra, kalp, beyin, medulla spinalis, orbita, göz, tükürük bezleri, mezenter, pankreas, diyafragma ve vücudun diğer bölgeleri olarak bildirilmiştir^(23,24).

Tüm olguların % 50-70'i karaciğere yerleşir. Hidatik kist sağ lobun daha büyük olması ve portal dolaşımının daha fazla olması nedeniyle sıklıkla sağ loba yerleşmektedir⁽²⁵⁾. Komplike olmayan olgularda kistin çevre dokularda oluşturduğu baskı sonucu tıkanma sarılığı, kolanjit, reaktif hepatit, siroz, portal hipertansiyon gibi klinik tablolar görülebilmektedir⁽²⁶⁾. İkincil bakteriyel enfeksiyon oluştuğunda karaciğer absesi, süpüratif kolanjit ve subfrenik apse oluşabilmektedir. Sık görülen bir komplikasyon olan kistin rüptüre olması ile safra kanalı veya safra kesesine boşalma olduğunda koledokolitiazis, kolanjit ve kolesistit belirtileri görülebilmektedir. Daha nadir olarak kist içeriği periton, plevra, akciğer parankimi ve bronşlara gidebilmekte, bazen perikardit, renal pelvis ve bağırsaklara da açılabilir. En tehlikeli komplikasyon kistin kan damarlarına açılması sonucu anaflaktik şok ve ölüm görülebilmesidir. Genelde kist yavaşça büyürken salgılarının kana karışmasıyla

hastalarda kaşıntı, ürtiker, ödem, dispne, astma, eozinofili gibi alerjik belirtiler sık görülebilmektedir⁽²⁴⁾.

2.1.7 Tanı Yöntemleri

1) Klinik: Hastalık klinik olarak epigastrik ağrı, dolgunluk, rahatsızlık hissi, bulantı, sarılık, kusma, ürtiker, kitle palpasyonu ve bası semptomları gibi yakınmaları olan hastalar kist hidatik açısından incelenmelidir. Hastaların % 40'tan fazlası komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra hastalığın farkına varırlar.

2) Laboratuvar: Komplikasyonsuz kist hidatiklerde parazitin konak dokusundan iyi sınırlanmış olması nedeni ile kan biyokimyasında değişikliklere rastlanmaz. Ancak vakaların %25-35 de eozinofili saptanır. Kistin enfekte olmasıyla eozinofili kaybolur. Çok ilerlemiş vakalarda anemi görülebilir. Serolojik tanı yöntemlerinin önemi USG ve CT nin rutin kullanıma girmesi nedeniyle azalmıştır.

Serolojik testler sırasıyla şunlardır:

- **Casoni Testi:** Tomasso Casoni tarafından 1911 yılında hidatik hastalığı olan kişilerde hidatik sıvıya karşı dermal hipersensivite mevcudiyetini gösterilmiştir. Bu testte 0.2 ml steril hidatik sıvının ön kola intradermal olarak verilmesini takiben gelişen ödem ve döküntünün çapının 1cm den büyük olması pozitif olarak kabul edilir. Duyarlılığı değişik serilerde %25- 94 gibi varyasyonlar göstermektedir. Uygulama zorluğu ve yanlış pozitiflik oranlarının yüksekliği, testin vücut için antijenik stimulasyon yapması ve uzun yıllar devam etmesi gibi nedenlerle pek kullanılmamaktadır⁽²⁷⁾.

-**Kompleman Fiksasyon Testi (Weinberg Testi):** Hidatik hastalık tanısında ilk kullanılan testtir. 1906 tarihinde Ghedini tarafından uygulanmış, 1908 tarihinde Weinberg tarafından teknik geliştirilmiş ve onun adıyla anılmıştır. Kompleman mevcudiyetinde hasta serumu hidatid antijenle karşılaştırılır. Testin sensitivitesi % 36-93 arasında değişir. Ortalama %69 olarak kabul edilir. Testin duyarlılığı değişken olduğundan tanı aşamasında pek kullanılmamaktadır. Ancak cerrahi tedavi sonrasında en hızlı negatifleşen testtir. Postoperatif takipte çok önemli olduğu düşünülmektedir^(19,28).

-**İndirekt Hemaglutinasyon Testi (İHA):** Hidatid antijenle kaplanmış koyun eritrositlerini hasta serumundaki antikorlarla aglutinasyonuna dayanır. 1957 yılından

beri kullanılmaktadır. 1/128 üzeri titreler pozitif kabul edilmektedir. Testin % 85 duyarlılıkta % 100 varan özgüllükte olduğu gösterilmiştir. En sık kullanılan testtir.

-Enzyme Linked İmmünosorbent Assay (ELİSA): 1975 yılından beri kullanılmaktadır. Hidatid antijenle kaplı mikroplaklara hasta serumu inkübe edilir. Oluşan antijen antikör kompleksleri üzerine işaretli anti-IgG antikörleri ilave edilip spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Duyarlılık % 94, özgüllük % 99 ulaşmaktadır. Kitle taraması için ideal bir testtir. Tedavi sonrası uzun yıllar pozitif kalır. Postoperatif takipte kullanışlı değildir⁽²⁹⁾.

3) Radyoloji: Uzun yıllardır ekinokok kisti konusunda cerrahların en büyük yardımcıları direkt grafiler ve sintigrafilerdi. Sintigrafide hidatik kist soğuk olarak görülürdü. Ancak bu izotopik doluş defektinin spesifikliğı çok azdır. Ayırıcı tanıda travmatik hematomlardan metastatik tümörlere kadar çok geniş bir yelpazeyi içermektedir. Artık günümüzde pek kullanılmamaktadır⁽³⁰⁾.

- Direkt Grafi: Karaciğerdeki hidatik kist lezyonları direkt grafilerde %20-30 oranında kalsifikasyon şeklinde kendini gösterir. Kist içindeki kız kistler kalsifiye olarak multiple radyoopasiteler yapabilir⁽³¹⁾. Kalsifikasyon yoğun özellikte ve kistin küresel simetrisi bozuk ise parazitin öldüğü öne sürülmüştür⁽³²⁾. Ancak Beggs in direkt batın grafisinde kalsifikasyon saptadığı beş vakadan üçünde cerrahi girişim sırasında canlı skolekslere rastlamıştır⁽³¹⁾.

- Ultrasonografi (USG): Karaciğerdeki kist hidatiklerin tanısı noninvaziv teknik olarak ultrasonografi ile %90-100 ulaşan doğrulukla konulur. Germinatif membranın aseksüel üremesi ile oluşan skoleksler ve çimlenme kapsüllerinin, yer çekimi ile kistin dibine çöküp oluşturdukları hidatik kumun hastanın pozisyonunun değişmesi ile yer değiştirmesi ultrasonografik olarak gösterilir. Ancak bu görüntü patogonomik değildir. Nekrotik tümör ve apsede aynı görüntüyü verebilir. Ayrıca ultrasonografik nilüfer çiçeğı görüntüsü de perikistten tamamen ayrışan ve kist sıvısı içinde yüzen germinatif membran için bildirilmiştir. Postoperatif dönemde rezidüel kavitenin boyutlarının küçülmesi ve lokal nüks ultrasonografik olarak takip edilebilir⁽³³⁾.

Gharbi kist hidatiği USG bulgularına göre sınıflandırmıştır bu sınıflandırmaya göre⁽³⁴⁾:

Tablo 1. Gharbi sınıflaması

Tip I	Saf sıvı koleksiyonu tek bir kistik kavite vardır. Monoveziküler ve komplike olmamış kistlerdir.
Tip II	Duvar ayrılması gösteren sıvı koleksiyonu tek bir kistik kavite vardır. Laminer membran bütünlüğünü kaybetmiş, bir ya da birkaç yerinden yırtılmış olabilir
Tip III	Septasyon gösteren sıvı koleksiyonları. Multipl septasyon vardır. Kist içerisinde kız veziküller bulunur
Tip IV	Heterojen eko paterni hipoeoik, hiperekoik veya her ikisinde bulunduğu bir eko paterni verebilir, düzensiz konturlu irregüler kitle görünümü veren yapılardır.
Tip V	Refleksiyon veren kalın duvar şiddetli hiperekoik görüntü veren kist duvarları vardır. Kist duvarları kalsifiye olabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kist hidatik tanısında en güvenilir yöntemdir. Bazı serilerde doğru tanı oranı %100'e kadar varabilmektedir⁽³⁵⁾. İyi sınırlı tek veya multipl kistlere ait dairesel veya oval sıvı ile dolu lezyonlar tipiktir. Kistik lezyonların multiveziküler görüntüsü kız kistleri içerdiğinin objektif bulgusudur. Enfekte olan kistlerin sınırları düzensizleşir veya içinde gaz toplanması görülebilir⁽³⁶⁾. BT ile karaciğerdeki küçük veya büyük tüm ekinokok odakları gösterilebilir. Ultrasonografik olarak gösterilebilmesi, radyoluğun tecrübesine bağlıdır. Teknik ve ekonomik olanaklar dahilinde karaciğer hidatik kisti tanısı konmuş tüm vakalarda tüm batın ve pelvis BT yapılması önerilmektedir⁽³⁵⁾. Bunun yanı sıra kistlerin tam anatomik lokalizasyonları ve komşuluklarının BT ile tespiti ameliyatı yapacak cerrah için çok önem taşır. Ayrıca BT ile komplikasyon yapmış (safra yollarına, toraks kavitesine açılmış) vakaların preoperatif tanısı yüksek hassasiyetle konabilmektedir⁽³⁷⁾.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Bu yöntemde kist hidatik konusunda tatminkâr sonuçlar alınamamıştır. Gharbi'nin tip I lezyonlarının karaciğerin seroz

kistinden ayırımı zaman zaman BT ile de mümkün olmamaktadır. Bu lezyonlarda kistin etrafında ince düşük sinyalli bir çerçeve olduğu MRG ile gösterilmiştir. Bu çerçevenin ekinokok için tipik olduğu ve perikist tarafından oluşturulduğu öne sürülmektedir^(38,39).

2.1.8 Tedavi

Medikal Tedavi

Bu hastalıkta tedavi genellikle cerrahidir. Ancak majör bir ameliyatın tolere edilemeyeceği durumlarda örneğin; hastanın yaşının ve durumunun genel anestezi almaya müsait olmaması, ciddi kalp ve/veya akciğer hastalığı olması, cerrahi tedaviyi kabul etmemesi, hastalığın yaygın olması ve multiorgan tutulumunun olması durumunda, kistin yayılma ve gelişimini önlemek, kalsifiye olmasını ümit etmek düşüncesiyle medikal tedavi uygulanabilir. Özellikle tekrarlayan nüks vakalarında, multipl laparotomi geçirenlerde cerrahi tedavinin morbidite ve mortalitesinin yüksek olması tıbbi tedaviyi ön plana çıkarmaktadır⁽⁴⁰⁾. Nükslerin %8 (5-22) oranında olması adjuvan kemoterapinin gerekliliğini göstermektedir. Medikal tedavi ayrıca preoperatif dönemde profilaktik olarak ve postoperatif dönemde nüksü önlediği düşüncesiyle birçok merkezde uygulanmaktadır^(41,42).

Hidatidoz tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar bezimidazol karbamat grubundan olan flobendazol, mebendazol ve albendazol'dur. Flubendazol ile fazla klinik deneyim yoktur. Bu ilaçlar protoskolekslerin hücresel glikoz alımını sınırlayıp ATP yapımını bloke ederek etkilerini gösterirler. Deneysel çalışmalarda bunların germinatif membran hücreleri ve bundan gelişen kistlerin canlı elamanlarının ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir⁽⁴³⁾.

Mebendazol ile ilk klinik deneyim 1977'de Bekhti tarafından yayınlanmıştır⁽⁴⁴⁾. Dört hastayı içeren bu çalışmada mebendazol'un 400-600mg/kg/gün dozunda dört günlük kürler 4-13 gün kullanılması ile intrahepatik kistlerin tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Beard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır⁽⁴⁵⁾.

Mebendazolun yüksek doz ve dokuz ay gibi uzun süre kullanım gerektirmesi, oral biyoyararlanımının düşük olması, kist duvarından difüzyonunun zor olması ve bazı vakaların dirençli olması ikinci bir bezimidazol türevi olan albendazolu gündeme getirmiştir. Albendazol'un skolosidal etki mekanizması ve oral biyoyararlanımı benzer

olmakla beraber karaciğerden ilk geçişte albendazol sülfon metabolitlerine dönüşmektedir. Asıl skolisidal etkiyi bu metabolitler yapmaktadır. Bu metabolitlerin kist duvarından difüzyonu pasif olmakla beraber albendazoldan çok daha kolaydır. Albendazol sülfonun daha etkili olmasının nedeni fibrotik kist duvarından daha kolay difüze olup kist içi sıvıda daha yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Mebendazol ve albendazolün kist sıvısı/serum konsantrasyonu oranı 1/4 ile 1/10 arasında değişmektedir. İlaçların etkinlikleri serum düzeylerinden çok intrakistik düzeyleriyle doğru orantılıdır. Bu ilaçların kist duvarından pasif difüzyonu duvarın yapısı ile ilgilidir⁽⁴⁶⁾.

Albendazolun şu durumlarda daha etkili olduğu gösterilmiştir;

- 1-Kist yaşının 1 yıldan küçük olması,
- 2-Hasta yaşının 20'den küçük olması,
- 3-Kist çapının 5 cm'den küçük olması, kist sayısı önemli değildir.
- 4-Gharbi evre I de etkisi çok iyi, evre II de orta derecede etkilidir.
- 5-Kist lokalizasyon: Pratikte en iyi cevap ince duvarlı karaciğer, akciğer ve periton kistlerinde görülür.
- 6-Erken saptanan nüks kistlerde, kist duvar kalınlığı ince olduğu için ilacın penetrasyonu kolaydır⁽⁴⁶⁾.

İlaç tedavisi gören hastaların takibinde, kistlerin tedaviye yanıtını serolojik testlerle izlemek güvenilir değildir. Kistlerin medikal tedaviye cevabının radyolojik olarak değerlendirilmesi uygundur. Antiparaziter ilaçlar profilaktik amaçla da kullanılmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda preoperatif dönemde kullanılan albendazolun, sekonder hidatozu engelleyebildiği bildirilmektedir⁽⁴⁶⁾.

Benzimidazol türevlerinin yan etkileri arasında gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) yüksekliği, kolestaz, toksik hepatit, kemik iliği depresyonu (nötropeni), alerjik reaksiyonlar, böbrek fonksiyon bozuklukları, glomerülonefrit, alopesi, gastrik irritasyon bulunmaktadır. İlacın kesilmesi ile bu yan etkiler geriler. Albendazolda tedavi kürleri 2-4 haftalık intervallere bölünerek düzenlenir. Hamilelikte yüksek dozda tedavide muhtemelen teratojendir. Dikkatli kullanılmalıdır⁽⁴⁶⁾.

Perkütan Drenaj

Son yıllarda USG ve BT eşliğinde perkütan aspirasyon tekniği ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾. Perkütan kist aspirasyonunun transparankimal yapılması, transperitoneal yaklaşımda olan peritoneal sızıntı korkusunu ortadan kaldırmıştır. % 95'lik etanol solüsyonu ve % 20'lik hipertonic tuzlu su girişimde kullanılan skolesid maddelerdir. Aspiratın, bilirubin içeriği yönünden girişim sırasında değerlendirilmesi ile skolesid maddeler daha emniyetli kullanılabilir⁽⁴⁸⁾.

NaCl çözeltisi (% 20) yoğun olması nedeniyle (240-260 HU) kontrast madde gibi davranarak solüsyonun kist içindeki dağılımı ve kistin safra yolları ile ilişkisini takip edebilme avantajı taşır⁽⁴⁹⁾. Öte yandan alkolün % 20'lik hipertonic tuzlu sudan daha etkili bir skolesid ajan olduğunu savunanlar da vardır⁽⁴⁸⁾.

Kist hidatik vakalarında perkütan tedavi endikasyonları Gharbi sınıflamasına göre belirlenmektedir. Buna göre

1. Tip I ve tip II kist hidatik
2. Tip III' ün solit materyal içermeyen tipleri
3. TipIV'ün sıvı komponenti fazla olan tipleri
4. Şüpheli post operatif koleksiyonlar
5. Enfekte hidatik kist

Kistlerin büyüklüğü, sayısı ve karaciğer içindeki lokalizasyonu kontrendikasyon oluşturmaz⁽⁵⁰⁾.

Cerrahi Tedavi

Günümüzde hidatik kistlerin etkin tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi hem semptomatik hem de asemptomatik vakalarda önerilmektedir. Asemptomatik olgular için sıklıkla, normal seyrinde kistin büyümesi, komplikasyon meydana getirmesi nedeni ile cerrahi tedavi önerilmektedir⁽⁵¹⁾

Medikal tedavi veya perkütanöz drenaj ile tedavi şansı bulunmasına rağmen, tam başarılı bir medikal tedavi olanağının olmaması ve perkütan drenaj yöntemlerinde sekonder hidatidozis gibi komplikasyonlar ve geç sonuçlarının açıklıkla ortaya konmamış olması nedenleriyle, cerrahi, karaciğerin hidatik kistleri tedavisinde ilk sıradaki yerini korumaktadır. Cerrahi tedavinin esası, mümkünse kistin patlatılmadan tüm içeriği ile birlikte çıkarılması (radikal cerrahi); bu mümkün olmuyorsa, kistin boşaltılması, kist sıvısının saçılmasının önlenmesi, kist kavitesinin dezenfeksiyonu ve

kapanmasının sağlanmasıdır (konservatif cerrahi)⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. Hidatik kistin seyrek görüldüğü ve teknolojinin daha fazla avantaj sağladığı gelişmiş ülkelerde radikal cerrahi tedavi daha fazla uygulanırken, diğer ülkelerde konservatif tedavi daha fazla ilgi görmektedir. Bu da konservatif tedavi yöntemlerinin daha fazla uygulanması ile sonuçlanmaktadır.

Konvansiyonel konservatif cerrahi girişimler şöylece özetlenebilir:

1. Kistotomi+omentoplasti,
2. Kistotomi+Kapitonaj,
3. Kistotomi+kavitenin periton boşluğuna açık bırakılması,
4. Kistotomi+marsupializasyon,
5. Kistotomi+tüp aracılığıyla dışa drenaj,
6. Kistotomi+SF ile doldurma+kapatılma
7. Kistotomi ve internal drenaj (kisto-enterik drenaj)⁽⁵⁶⁾

Bu yöntemlerden marsupializasyon (kavitenin karın dışına drenajı) ve tüp drenajı, hastanede uzun yatış zamanı, safra fistülleri kavitede enfeksiyon riskleri nedeniyle bugün için çok sınırlı uygulanan hatta terkedilmiş yöntemlerdir. Bunun dışındaki drenaj prosedürleri olarak en sık uygulanan ve cerrahi morbidite oranlarının düşük olduğu drenaj ve kavitenin omentum ile doldurulması veya kendi üzerine kapatılmasıdır (Kapitonaj)^(57,58).

Konvansiyonel radikal girişimler ise:

1. Kisto-perikistektomi,
2. Segmenter karaciğer rezeksiyonu,
3. Lobektomi'dir.

Bugün için kist hidatik hastaları azalmakla birlikte gelişen teknik olanaklar ve bilgi birikimi sonucu daha radikal girişimler planlanmakta karaciğer rezeksiyonları seçilmiş vakalarda % 0 mortalite ile yapılabilmektedir. Bu gelişmeler ile birlikte cerrahi anlamda operatif riskin uygun olduğu olgularda, kistlerin total olarak çıkartıldığı radikal prosedürler günümüz cerrahisinde kist hidatik için uygulanacak küratif girişim olarak kabul edilmektedir⁽⁵⁹⁾.

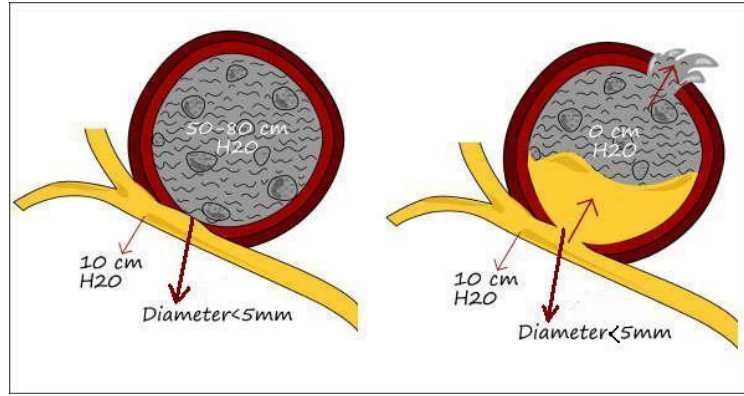
Son 20 yılda gelişen video-laparoskopik cerrahi, seçilmiş olgularda başarı ile uygulanmıştır. Karaciğer hidatik kisti için uygulanan laparoskopik girişimler arasında drenaj ve periferik yerleşimli kistlerde total kistektomi sayılabilir. Zengin ve arkadaşları⁽⁶⁰⁾ bu amaçla kullanılmak üzere perforatör-aspiratör aletini geliştirmişlerdir. Sağlam

tarafından tanımlanan aspiratör- grinder video laparoskopik girişimler için modifiye edilmiştir⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Laparoskopik tekniklerin seçileceği hasta popülasyonu olarak erken evredeki duvar kalsifikasyonu göstermeyen periferik yerleşimli kistler tercih nedenidir^(54,60-63).

Safra yollarına açılan kist hidatiklerin tedavisi

Karaciğer parankimi içinde büyüyen kist hidatik komşu damar ve safra yollarını baskı altına alır. Bu gelişmenin kaçınılmaz sonucu damar duvarında obliterasyon ve safra yollarına iştiraktır. Karaciğer kist hidatiğinin en sık rastlanılan komplikasyonu safra yollarına açılmadır. Literatürde intrabilier rüptür oranı, geri kalmış ülkelerde daha sık görülmekle birlikte % 40-60 arasında değişmekte ve birçok seride en sık komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Bir hidatik kistin gelişim süresi içinde % 90 sıklıkla safra yolu ile ilişkiye geçeceği öne sürülmüştür⁽⁶⁷⁾. Safra yollarına açılma basit kominikasyon ve açık intrabilier rüptür olarak iki aşamadır⁽⁶⁸⁾.

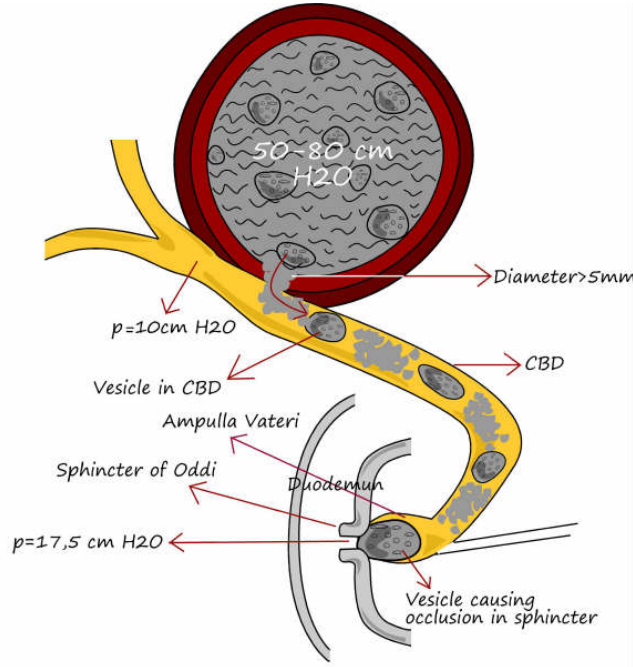
Basit kominikasyonda kist boşluğu ile safra yolları arasında bir iştirak mevcuttur ancak safra yolları içinde kız veziküller veya membranlar yoktur (Şekil 1). Bu olayın mekanizması belirli olmamakla birlikte bazı hipotezler vardır. Uzun yıllar süren gelişimi sırasında çapı gittikçe artan karaciğerdeki hidatik kist, çevre dokudaki vasküler yapıları iterek büyümesini sürdürür. Ancak perikist dışında bulunan safra yollarının yeri sabittir ve itme ile konumlarının değişmesi mümkün değildir. Kistin büyüme süreci sırasında bazen kist cidarı küçük bir safra yolu ile karşı karşıya gelir. Ancak kist ve safra yolunun bu şekilde karşılaşması parazitin safra yollarına geçmesine neden olmaz, bu aşamada semptomatik değildir. Tablonun önemi tedavi sonrası düşen kist içi basıncının bu potansiyel biliyer ilişkilerden safra fistülü gelişimine yol açabilmesi ihtimalinin bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra safra yolları ile karşılaşma bazen endokist integrasyonunun bozulmasına ve bu tabakanın parçalanmasına neden olabilir. Bu durumda perikistle karşılaşan antijenik özellikteki hidatik sıvı ürtiker, kaşıntı ve kızarıklık gibi alerjik semptomlara yol açabilir. Ancak bütün bu olaylar çok yavaş ve küçük miktarlarda devam ettiği için anaflaktik şok gibi reaksiyonlar bu süreç sırasında görülmez. Bu evrede ameliyata alınan hastalarda kist içeriğinin safırlı olduğu, bazen kız veziküller içerdiği ve büyük ana germinatif membranın noksan olduğu cerrah tarafından fark edilir⁽⁶⁹⁾.



Şekil 1 Basit kominikasyon A: Germinatif zar bir tıkaç gibi davranır ve kistik içeriğin biliyer kanala geçişini önler B: Kistin cerrahi boşaltımı veya aspirasyonundan sonra kist içine safra geçişi ve fistül oluşur (Kenan Erzurumlu'nun yayın aşamasında olan Human Echinococcosis adlı kitabından alınmıştır).

Açık intrabilyer rüptür oldukça gürültülü bir tablo oluşturur (Şekil 2). Hidatik kistin büyümesi sırasında bazen orta büyüklükteki bir safra yolu ile temasa geçer ve yüksek kist içi basınç nedeni ile kız kistler ve diğer hidatik elamanlar (membran parçaları ve skoleksler) safra yoluna boşalır. Kist içi basınç 50-80 cm su basıncı kadardır. Diğer taraftan safra yollarının basıncı 25 cm su basıncını geçmez. Aralarındaki basınç farkı nedeni ile kist içi sıvı ve materyali hızla, gittikçe genişleyen safra yollarından basınç eşitlenene kadar akıp gidecektir. Koledok kanalına kadar ulaşan parçalar bazen oddi sfinkterini geçebilir. Fakat bu genellikle pek mümkün olmaz. Ana membranın veya kız veziküllerinin parçaları oddi sfinkterini geçemezler. Oddi sfinkterinin proksimalinde sıkışarak birikirler ve yoğunlaşırlar. Ayrıca kist sıvısı da oddi sfinkterinde alerjik etki nedeni ile oddi spazmı yapar⁽⁷⁰⁾. Rüptür olayı karaciğer ekinokokozlarının ortalama % 16'sında görülür. Kistlerin ortalama % 55'i sağ hepatik kanala, % 20'si sol hepatik kanala, % 9'u ana hepatik kanala, % 6'sı safra kesesine, % 1'i de direkt olarak koledok kanalına açılırlar^(61,67,71). Sonuçta safranın duodenuma geçişine engel olarak hastada sarılık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gibi kolestaz bulguları veya ateş, titreme gibi kolanjit bulgularıyla tahmin edilip tanı konulabilir. Safra yollarına iştiraki olan kist hidatiklerin tanısı preoperatif, peroperatif veya postoperatif dönemde konulabilir. Bunları sırası ile değerlendirecek olursak:

Preoperatif dönemde fizik muayenede kolestaz veya kolanjit bulguları, laboratuarda bilirubin, ALP, GGT yüksekliği, radyolojide ise koledogun geniş veya koledok içinde kiste ait yapıların görülmesi safra yolları ile iştiraki düşündürmektedir.



Şekil 2: Açık intrabilyer rüptür ve obstrüktif sarılığın nedeni

(Kenan Erzurumlu'nun yayın aşamasında olan Human Echinococcosis adlı kitabından alınmıştır).

Peroperatif dönemde koledogu geniş olarak görülmesi veya kist içindeki sıvıda safra bulaşı olması bize safra iştirakini gösterirken, postoperatif dönemde drenlerden safra gelmesi veya peritonit bulgularının olması bizi yine bu tanıya yönlendirmektedir. Bütün bu bulgular kist poşu ile safra yollarını arasında bir iştirak olduğunu gösterirler. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin azalması, hastanede yatış süresinin kısalması ve maliyetin düşürülmesi için tanının en erken dönemde konulması gerekmektedir. Tanının preoperatif dönemde konması hastaya hastalığı ve yapılacak tedavi hakkında bilgi verilmesini sağlar. Ayrıca hastaya düşünülen operasyon şekli için hazırlanılması ve ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi) ile ES (Endoskopik Sfinkterotomi) yapılması hem tanının konulmasını hem de tedavinin başlamasını sağlar. Bu da hastanın morbidite ve mortalitesini azaltır ve hastanede yatış süresini kısaltır.

Görüldüğü gibi safra yolları ile iştiraki olan kist hidatiklerin erken dönemde fark edilmesi tedavi şeklinin değişmesine neden olmaktadır⁽⁷²⁾.

Hidatik kist cerrahisinde kist kavitesinin sterilizasyonu için uygulanacak olan skolisidal ajan seçimi önemlidir. İdeal olarak tarif edilen skolisidal madde skolekslerin yanı sıra kız ve torun veziküller üzerine etkili olan, lokal uygulamada safra yolları üzerine toksik etkisi ve sistemik etkisi bulunmayan maddelerdir. Ucuz olması, kolay uygulanabilir ve sterilize edilebilir olması, absorpsiyonunun düşük olması diğer şartlardır. Çok çeşitli solüsyonlar bu amaç için kullanılmaktadır. Bunlar arasında %2 formol, %10 povidonyot, hipertonic NaCl, etanol, %0,5 setrimid, ve H₂O₂ ile %0,5 gümüş nitrat, %2 albendazol solüsyonları sayılabilir^(73,74).

2.1.9. Skolisidal Maddeler:

Tedavide kullanılacak ideal bir skolisidal maddenin düşük konsantrasyonlarda yüksek etkinlik göstermeli, toksik olmamalı, düşük viskoziteli olmalı, kolay hazırlanabilmeli ve ucuz olmalıdır. Fakat hali hazırda tüm bu özellikleri içeren bir skolisidal madde yoktur^(75,76).

Formalin: İlk kullanılan skolisidal madde olan formol formaldehitin % 40'lık çözeltisidir. Formalinde % 2 ile % 10 arasındaki konsantrasyonları kullanılmıştır. Toksik etkisi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Etil Alkol (% 95): Bugün radyologlar tarafından tercih edilen bir skolisidal maddedir. Yanıcı ve uçucu olması cerrahi kullanımını kısıtlamıştır. Sklerozan kolanjit yapıcı etkisi vardır^(74,77,78).

Hidrojen Peroksit (%3): Düşük etkinliği nedeniyle hiç bir zaman kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Alkol-İyot: Geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır. Etkili bir skolisidal ajandır. Toksikitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır⁽⁷⁹⁾.

Povidone-İodine: Boyayıcı özelliğinden dolayı kist safra yolları ilişkisinin saptanmasını zorlaştırır. Ancak sekonder ekinokozisin önlenmesi için experimental olumlu sonuçlar vardır⁽⁸⁰⁾.

Hipertonik Salin: Günümüzde en sık kullanılan skolisidal maddedir. Literatürde %3 ile %30 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanıldığı bildirilmiştir, %10'un altındaki konsantrasyonların hiçbir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Kist içinde de önceden

belirlenemeyecek oranda dilusyona uğrayacağı düşünüldüğünde en az %20'lik konsantrasyonda kullanılmalıdır. Safra yollarıyla ilişkili kistlerde sklerozan kolanjit yapıcı etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır. Nadir olarak hipernatremi yaptığı bildirilmiştir^(74,77,79,81-84).

Gümüş Nitrat: %0.5' lik konsantrasyonda kullanımı önerilen gümüş nitrat yaygın olarak klinik kullanıma hiçbir zaman girmemiştir⁽⁷⁷⁾.

Cetrimid-Klorheksidin Kombinasyonu (Savlon): Cetrimid etkili bir dezenfektan ve skolisidal maddedir. Tek başına düşük konsantrasyonlarda kullanımı birçok cerrah tarafından önerilmiştir. Klorheksidin de skolisidal olarak önerilmiştir. Cetrimid-Klorheksidin ameliyathanede yaygın olarak bulunur. Bunun da sklerozan kolanjit yapıcı etkisi vardır. Safra yolları ile ilişkili kistlerde kullanılmamalıdır⁽⁸³⁾.

Albendazol: Erzurumlu ve arkadaşları⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾ tarafından bildirilen yöntemle solüsyon olarak albendazol intraoperatif kullanıma hazırlanmış ve skolisidal bir ajan olarak önerilmiştir^(77,78,87,89-93).

Albendazol kemik iliği ve karaciğer üzerine toksik etkiye sahiptir. Kullanımı sırasında her iki haftada bir tam kan sayımı ve biyokimya kontrolleri yapılmalıdır⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾.

Aygün ve arkadaşları⁽⁸⁹⁾ tarafından albendazol ile klinik uygulamalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda albendazolun solüsyon formu tercih edilmiş, solüsyon intraoperatif ve perkütan olarak kullanılmış, solüsyonun tedavideki etkinliği ortaya konulmuştur. Ayrıca deneysel araştırmalarda albendazolun karaciğer dokusuna yaptığı olumsuz etkilerin minimal derecede olduğu tespit edilmiştir. Albendazol perkütan tedavide uygulandığında, USG ile kistlerde küçülme, heterojen eko patern (pseudotümör) ve kist duvarında kalınlaşma tespit edilmiştir. Özellikle biliyer sistemde ve organ fonksiyonlarında zararlı etkisinin saptanmaması sebebiyle emin ve güvenli kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Periton boşluğuna problemsiz uygulanabilmesi nedeniyle, sekonder hidatidozun önlenmesinde de etkilidir.

Albendazolun protoskolisidal solüsyon olarak kullanımında çözümlenmesi gereken en önemli sorun suda erime özelliğinin çok az olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü albendazol lipofilik bir yapıdadır. Protoskolisidal solüsyon olarak kullanılabilmesi içinse suda veya toksik olmayan bir çözücüde eritilmesi gerekir. Albendazolun % 2 mg'lık hazırlanan solüsyonlardaki oranı ancak % 1.7 µgr düzeyinde eriyebilmektedir. Albendazolu etkin bir şekilde çözecek çözücülere ihtiyaç vardır⁽⁸⁶⁾.

1995 yılından beri üzerinde çalışılan ve klinikte uygulanan albendazol solüsyonları ile ilgili tespitler şöyledir:

1. Albendazolun suda erime özelliği azdır. Kromatografi yöntemi ile tespit edilen % 2 mg'lık albendazol solüsyonundaki, 1,7 µgr/ml konsantrasyon HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ile teyit edilememiştir. Bununla beraber, protoskolisidal solüsyon olarak perioperatif albendazol solüsyonu kullanımı nöksler ve sekonder hidatitozu kesin olarak önlenmektedir⁽⁸⁶⁾.
2. Alkol ve Dimetilsüfoksit da dâhil olmak üzere bilinen ve albendazolu çözebilen tüm eriticiler hepatobiliyer sistem üzerine olumsuz etkiye sahiptirler^(73,75,78,86,94).
3. Albendazol + 240 °C'a kadar stabildir. Dolayısıyla sterilizasyonda problem yoktur⁽⁸⁶⁾.
4. Albendazol solüsyonlarında kromatografi ile belirlenen oranlar, kist sıvısında mutlak protoskolisidal etkili olarak bulunanlardan daha yüksektir.
5. Albendazol sulfoksitin protoskolisidal etkisi, albendazoldan daha fazla olmasına karşılık stabil olmaması sebebiyle pratikte kullanımı sıkıntılıdır. İlaç buzdolabı şartlarında maksimal 3 ay korunabilmektedir.

Albendazolun protoskolisidal olarak kullanımında başka bir yöntem daha bulunmaktadır. Bu yöntem albendazolun küçük miktardaki alkolde çözüldükten sonra serum fizyolojikle dilüe edilmesi esasına dayanmaktadır. Yirmi mg albendazol, 20 cc etil alkolde eritilmekte, elde edilen solüsyon 1000 cc'ye kadar serum fizyolojikle tamamlanmaktadır. Böylece elde edilen eriyikte albendazol miktarı HPLC ile % 1.67 mg olarak bulunmuştur.

2.1.10. Kostik Sklerozan Kolanjit

Safra yolları ile ilişkili kistlerde kullanılan protoskolisidal solüsyonların biliyer sisteme geçmesi veya doğrudan uygulanmasına bağlıdır. Radikal tedavisi olmayan mortal seyirli bir durumdur. İlk kez Warren tarafından 1966'da bildirilmiştir. Belgithi, Lygidakis ve Teres gibi araştırmacılar konunun önemini vurgulamışlardır^(7,65,104).

Kistik sklerozan kolanjit tanısını koyabilmek için, 5 ana faktörün bulunması gerekir. Bunlar:

1. Karaciğer kist hidatiği için cerrahi girişim,
2. Kistin safra yollarına açıldığıının görülmesi,
3. Protoskolisidal solüsyonların kist içine verilmesi,
4. Ameliyat sırasında safra yollarının normal olduğunun görülmesi,
5. Geç postoperatif dönemde safra yollarında darlık saptanmasıdır.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, Kistik Sklerozan Kolanjit patolojik bulgularını ortaya koymuştur. Sklerozan kolanjitin mikroskopik bulgularının portal enflamasyon, safra kanalı proliferasyonu, safra kanallarında darlık, periduktal fibrozis, kupfer hücrelerinde hiperplazi, piecemeal nekroz ve fokal enflamasyon olduğunu vurgulamıştır⁽⁹⁵⁾.

Bu çalışmanın amacı; in vitro olarak alkol içinde çözülmüş albendazola serum fizyolojik eklemek suretiyle albendazol konsantrasyonu yüksek bir solüsyon elde etmek ve bu solüsyonun hepatobiliyer sistem üzerine olası etkilerini araştırmaktır

3-GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi deneysel araştırmalar etik kurulundan onay alındıktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 340-410 gr.(377,29±20,66) arasında değişen 40 adet Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Normal laboratuvar koşullarında barındırılıp standart sıçan yemi ile beslendi. Denekler çalışmadan 12 saat önce aç bırakıldı ve çalışma öncesinde hassas terazide (Sartorius E 2000 D, Germany) tartıldı. Her grupta 10 sıçan olmak üzere toplam 40 adet sıçan içeren 4 grup oluşturuldu.

Grup I: Alkol-Serum fizyolojik

Grup II: Albendazol- Serum fizyolojik

Grup III: Albendazol-Alkol- Serum fizyolojik

Grup IV: Serum fizyolojik

3.1. Solüsyonların hazırlanması: Albendazol Biofarma İlaç Sanayi AŞ den temin edildi.

Grup I, 2 cc absolute alkol üzerine 98 cc serum fizyolojik ilave edilerek solüsyon hazırlandı.

Grup II, 2 mg albendazol 100 serum fizyolojik içinde çözüldü.

Grup III ise 2 mg albendazol 2 cc alkol ile ısıtılarak çözüldü. 50 cc serum fizyolojik ilave edilerek 45 dakika ultrasonik banyoda tutuldu. Hacim serum fizyolojik ile 100 cc'ye tamamlanarak hazırlandı. (Prof. Dr. Kenan Erzurumlu ve Ecz Hatice Öncel'in yaptığı yayınlanmamış çalışma esas alınarak merkez biyokimya laboratuvarında hazırlanmıştır)

Grup IV' e serum fizyolojik verildi.

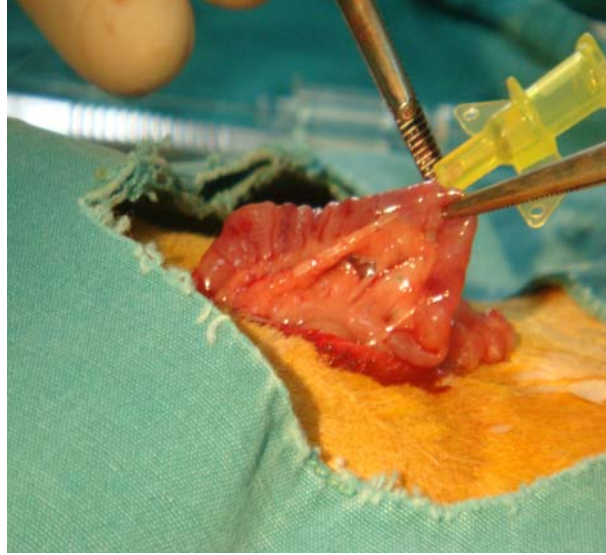
3.2. Deneyin Yapılması

Ratların Hazırlanması: 12 saat öncesinden aç bırakılan sıçanların karın cildi tıraş edilip, Povidon iyodür ile cilt antisepsisi sağlandı. Bütün cerrahi işlem steril şartlar altında gerçekleştirildi.

Anestezi: Tüm sıçanlara 50 mg/kg dozda Ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi, İstanbul Türkiye) intraperitoneal uygulanarak genel anestezi sağlandı.

Cerrahi işlem: Denekler supin pozisyonda ameliyat masasına tespit edildi. 12 saat öncesinden aç bırakılan sıçanların karın cildi tıraş edilip, Povidon iyodür ile cilt antisepsisi sağlandı. Bütün cerrahi işlem steril şartlar altında gerçekleştirildi. Genel anesteziyi takiben steril ortamda göbek üstü median kesi ile batına girildi.

Duodenum ve koledok ortaya konuldu. Duodenumdan 24 numaralı intravenöz kateter ile girilerek Ampulla vateri'den intravenöz kateter ucu koledok'a geçirildi. Safra gelişi görüldü.



Şekil 3. Koledoğa solüsyonların verilmesi

Gruba göre serum fizyolojik veya araştırma maddesi (0,2 cc) koledok içine düşük basınçla yaklaşık 30 saniye süreyle verildi (Şekil 1). Kanama kontrolünü takiben periton ve cilt ayrı ayrı iki tabaka halinde 3/0 atravmatik ipek (3/0 STERİSİLK®, Steril Sağlık Hizmetleri San. ve Tic. Aş. Türkiye) suture ile kontinü olarak kapatıldı.

Grup (I): Koledok içine 0,2 cc % 2'lik alkol verildi.

Grup (II): Koledok içine 0,2 cc 2 mg albendazol 100 cc SF içinde çözülerek verildi.

Grup (III): Koledok içine 0,2 cc solüsyon (albendazol-alkol-SF) verildi

Kontrol Grubu (IV): Koledok içine 0,2cc serum fizyolojik verildi

Tüm deneklerden, cerrahi girişim öncesi kuyruklarından (1. Örnek) ve postoperatif 30.gün (2. Örnek) kardiyak ponksiyonla kan alınarak AST, ALT, total Bilirubin, ALP ve GGT araştırmaları yapıldı.

Sakrifikasyon: 30.gün sonunda tüm gruplardaki sıçanlar, intrakardiyak tüm kanın aspirasyonu yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyon işlemi sonrasında tüm deneklerin ana safra yolları, porta hepatitis ve karaciğer dokusu histopatolojik tetkik için alındı. %10' luk formalin içeren kaplarda muhafaza edildi.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme:

Örnek kanlar AST, ALT, ALP, GGT, Total bilirubin değerlendirilmesi için merkez biyokimya laboratuvarına gönderildi. Bu örneklerin çalışılması için BM / Hitachi 917 Automatic Analyzer (Boehringer Mannheim December 1996, Bielefeld, Almanya) kullanıldı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme:

Sakrifikasyon sonrası deneklerden alınan karaciğer ve safra kanalı tamponlanmış %10'luk nötral formalin içeren tüpler içine konulup; 24 saat süre ile tespit için beklenildi. Fiksasyon sonrası safra kanalının karaciğerden çıkış ve duodenuma giriş bölgeleri ile karaciğer parankiminden tam bir dilim çıkarılarak rutin doku takip işlemine sokuldu. Parafin blokları alınan biyopsi örneklerinin 4-6 mm'lik kesitleri hemotoksilen eozin ile boyandı. Histopatolojik inceleme Nikon Eclipse E600 ışık mikroskopunda gerçekleştirildi. Karaciğer ve safra kanalının histopatolojik incelenmesinde gözlenen değişiklikler kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırma tanımları yapıldı. Karaciğerde histopatolojik skorlama Barış ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve daha önceki çalışmalarda kullanılan skorlama sistemi esas alınarak Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr Yavuz Gülbahar tarafından değerlendirildi (Tablo2)⁽⁷⁸⁾. Histopatolojik değerlendirmeler x10, x20 ve x40 lık büyütme ile değerlendirildi.

Tablo 2: Karaciğerin histopatolojik skorlaması

Hidropik değişiklikler (HD)	
0	Yok
1	Odaksal (birkaç lobülde zonal)
2	Belirgin (tüm lobüllerde zonal)
3	Yaygın (tüm lobüllerde-tüm zonda)
Yağlı dejenerasyon (YD)	
0	Yok
1	Odaksal
2	Belirgin
3	Yaygın
Tek hücre nekrozu (TN)	
0	Yok
1	Bir-iki (birkaç lobülde)
2	Yaygın (tüm lobüllerde)
Apse oluşumu (A)	
0	Yok
1	Var
Kanama (K)	
0	Yok
1	Odaksal
Hepatosellüler nekroz (HN)	
0	Yok
1	Odaksal (bir odak)
2	Belirgin (tüm lobüllerde en az 1)
3	Şiddetli (tüm lobüllerde)
Portal enflamasyon (PE)	
0	Yok
1	Seyrek (1-2 portal alan)
2	Belirgin (2<portal alan)
Fibrozis (F)	
0	Yok
1	Hafif (fibröz portal ekspansiyon)
2	Şiddetli (zonal köprüleşme)

3.5. İstatistik

İstatistiksel çalışma Biyoistatistik Bölümünde Prof. Dr Yüksel Bek tarafından değerlendirildi. Biyokimya değerlerinde gruplar istatistiksel olarak normal dağılıma uymadığı için grupların önce ve sonraki her bir ölçümünün farkları alındı. Elde edilen farklar Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bu farklar normal dağılıma uyduğu için parametrik test olan Tukey HSD testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi % 95 güven aralığında $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

Histopatolojik skorlamanın değerlendirilmesinde veriler normal dağılıma uygunluk göstermedikleri için Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmada fark olan gruplar için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney-U testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $P < 0.01$ kabul edildi. Verilerin ortanca değeri ve %25-75 lik dağılımı gösterildi.

4-BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Deneklerin biyokimyasal değerleri Tablo 3’de görülmektedir. Araştırmada ratlarda başlangıçta ve 30. günde alınan kan örneklerindeki biyokimyasal değerler açısından, gruplar arasında bir fark bulunmadı.

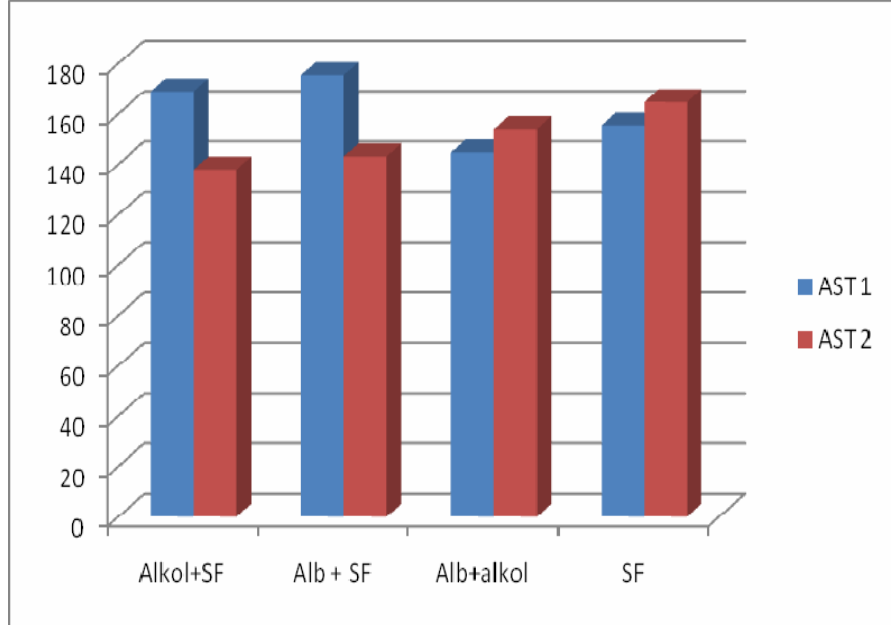
30. günde alınan AST ve ALT değerlerinde, 0. günde alınan değerlere göre Grup I (Alkol-SF) ve Grup II (albendazol-SF)’ de düşme gözlendi. Grup III (Albendazol-alkol) ve Grup IV (kontrol grubu)’de minimal yükselme tespit edildi. Bu artma ve azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (şekil 4) (Tablo 4) (şekil 5) (Tablo 5).

GGT düzeyinde Grup I,II,III’de artma, Grup IV’de azalma gözlendi. ALP düzeyinde ise Grup I,II,III’ de azalma, Grup IV’ de artma gözlendi (şekil 6) (Tablo 6) (şekil 7) (Tablo 7). Bu artma ve azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Bilirubin düzeyinde Grup I,II ve IV’de azalma, Grup III’de artma gözlendi (şekil 8) (Tablo 8). Bu artma ve azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo3.Biyokimyasal bulgular

	Grup	AST 1	ALT 1	GGT 1	ALP 1	Total Bil 1	AST 2	ALT 2	GGT 2	ALP 2	Total Bil2
Alkol+ SF	Grup 1	175	104	0	422	0.07	73	48	0.4	232	0.01
		299	185	4.6	429	0.12	167	98	3.2	341	0.02
		250	157	0	523	0	148	45	1.2	273	0.07
		121	73	1	606	0.06	162	102	4	392	0.09
		192	78	4.6	523	0.09	108	47	1.1	430	0.04
		133	95	0	782	0.05	101	90	0.1	362	0
		122	48	0.3	276	0.07	216	68	4.5	663	0.06
		115	70	1	561	0.09	146	68	0.6	307	0.07
		113	74	2.6	392	0.11	120	65	0.8	447	0
Alb + SF	Grup 2	113	49	1.2	322	0.08	216	93	1	352	0.1
		275	100	0.3	520	0.04	160	70	1.1	531	0.05
		126	64	0.5	527	0	195	52	2.5	348	0.02
		152	70	0.7	536	0.2	124	62	9.9	382	0
		114	35	0.7	345	0.04	188	106	1.3	420	0.05
		180	67	8.3	445	0.08	91	37	0.9	228	0.04
		327	197	2.7	440	0.04	83	45	1	327	0.03
		140	44	0.8	504	0.07	144	63	1.5	457	0.03
		151	70	0.7	420	0.07	87	34	2.1	239	0.06
Alb + alkol	Grup 3	100	43	0	392	0.07	278	78	3.6	457	0.08
		108	43	0.4	381	0.04	130	53	0.8	311	0.1
		288	119	1.3	647	0.03	194	39	1.5	363	0.09
		102	44	0	398	0.06	148	71	1.5	316	0.11
		105	43	0.4	388	0.06	142	48	0.3	389	0.07
		130	43	1.5	634	0.06	139	73	5.3	61	0.04
		232	75	1.3	817	0.02	132	75	1.1	64	0.04
		180	70	1.9	773	0.04	73	37	0	182	0.1
		101	43	5.8	384	0.04	130	39	5.8	373	0.04
SF	Grup 4	101	42	0.8	387	0.06	175	63	0.2	570	0.02
		115	52	2.00	295	0,04	117	50	1.8	291	0.03
		179	90	0.7	350	0,01	183	91	0.6	368	001
		200	26	7.2	560	0,05	249	24	7.1	582	0.06
		120	70	1.00	550	0,04	123	72	1.1	548	0.03
		190	36	0.4	267	0,01	197	35	0.3	262	0.01
		200	81	5.6	600	0,02	203	80	5.5	595	0.01
		115	67	4.3	310	0,04	116	66	4.2	315	0.04
		130	60	0.4	230	0,05	121	67	0.3	228	0.04
150	60	2.5	430	0,02	141	57	2.4	429	0.01		

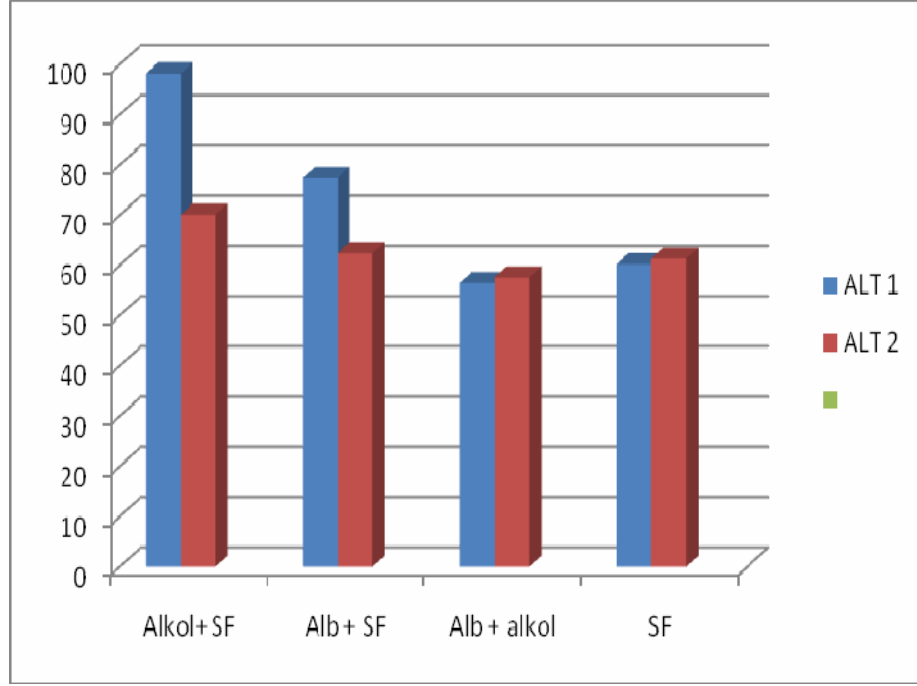


Şekil 4. AST 1 ve AST 2 nin karşılaştırılması (0. ve 30. gün)

Tablo 4. AST 1 ve AST 2 nin ortalamaları $p>0.05$

	AST 1	AST 2
Grup 1 (Alkol+SF)	168,89±22,3	137,80±14,1
Grup 2 (Alb + SF)	175,33±25,1	143,11±16,7
Grup 3 (Alb+alkol)	144,70±21,1	154,10±17,0
Grup 4 (SF)	155,44±12,3	164,67±15,4

AST araştırmasında, Grup 1 ve 2’de azalma, Grup 3 ve 4’de artma görüldü. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

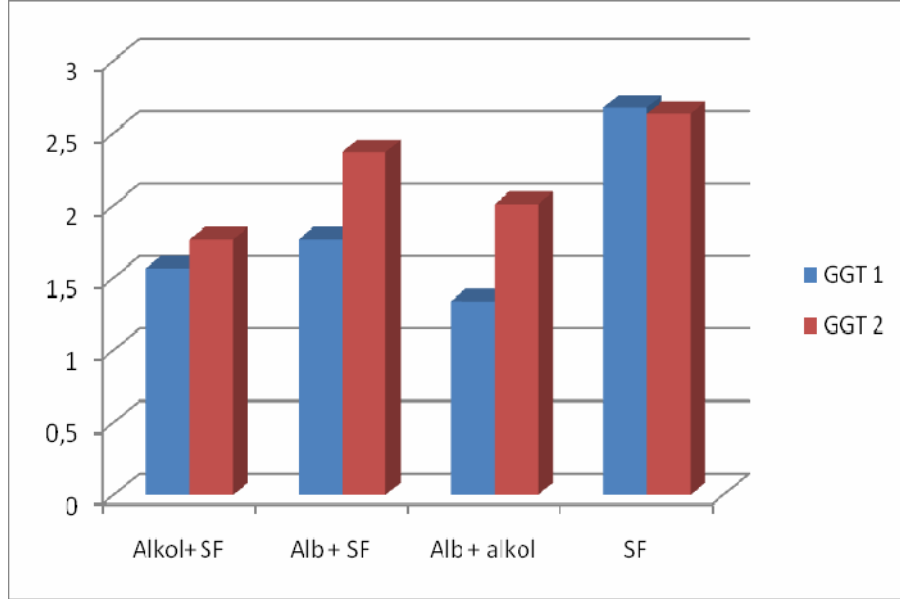


Şekil 5. ALT 1 ve ALT 2 nin karşılaştırılması

Tablo 5. ALT 1 ve ALT 2 nin ortalamaları $p>0.05$

	ALT 1	ALT 2
Grup 1 (Alkol+ SF)	98,22±14,8	70,11±7,3
Grup 2 (Alb + SF)	77,33±16,2	62,44±8,1
Grup 3 (Alb + alkol)	56,50±7,9	57,60±5,1
Grup 4 (SF)	60,22±6,7	61,33±7,1

ALT araştırmasında, Grup 1 ve 2’de azalma, Grup 3 ve 4’de artma görüldü. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

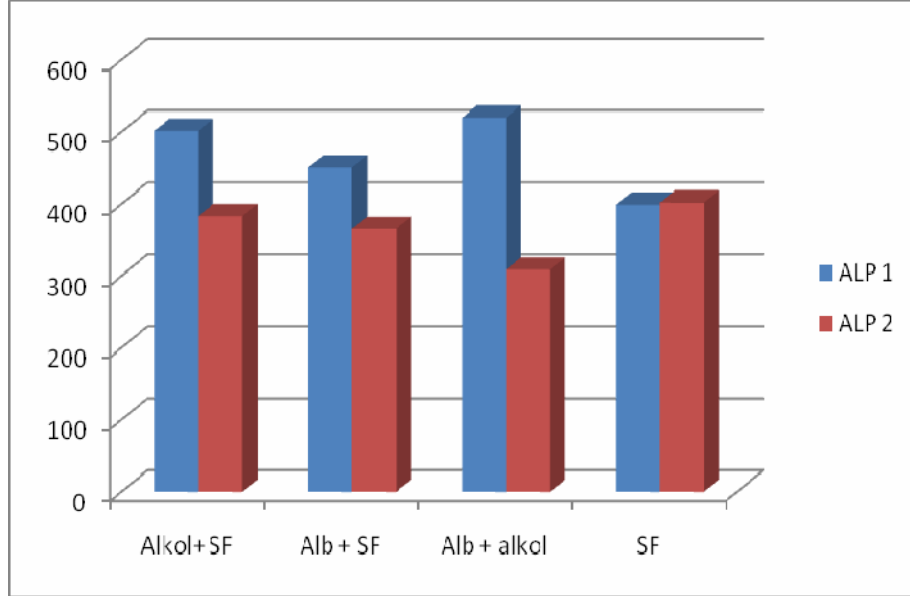


Şekil 6. GGT1 ve GGT2 nin karşılaştırılması

Tablo 6. GGT1 ve GGT2'nin ortalamaları p>0.05

	GGT 1	GGT 2
Grup 1 (Alkol+SF)	1,56±0,63	1,76±0,55
Grup 2 (Alb + SF)	1,76±0,84	2,36±0,95
Grup 3 (Alb+alkol)	1,34±0,53	2,01±0,67
Grup 4 (SF)	2,67±0,82	2,63±0,81

GGT araştırmasında Grup 1, 2, 3'de artma, Grup 4'de azalma gözlendi. Bu artma ve azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

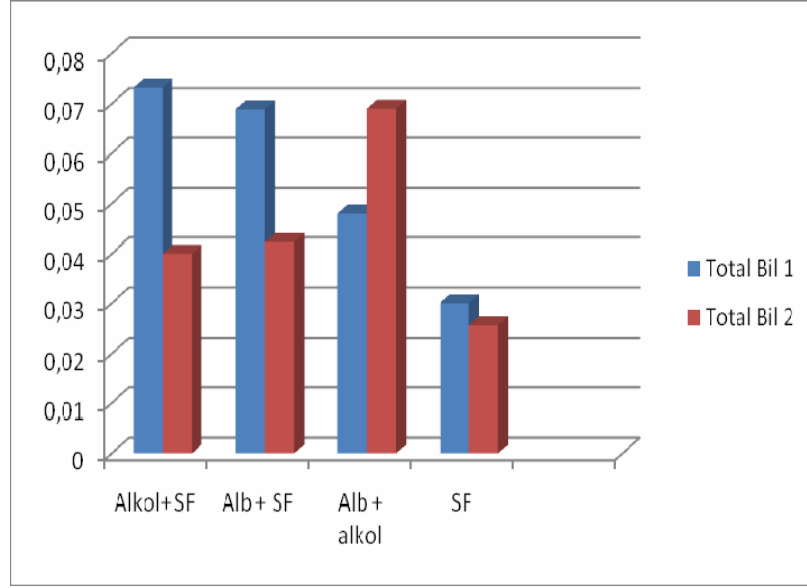


Şekil 7. ALP 1 ve ALP 2 nin karşılaştırılması

Tablo 7. ALP 1 ve ALP 2 nin ortalamaları $p>0.05$

	ALP 1	ALP 2
Grup 1 (Alkol+ SF)	501,56±48,37	383±42,10
Grup 2 (Alb + SF)	451±26,23	364,89±32,46
Grup 3 (Alb + alkol)	520,10±56,32	308,60±51,76
Grup 4 (SF)	399,11±46,72	402±47,52

ALP araştırmasında: Grup 1, 2, 3'de azalma, Grup 4'de artma gözlemlendi. Bu artma ve azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil 8. TBİL1,2 nin karşılaştırılması

Tablo 8. TBİL1 ve TBİL 2 nin ortalamaları $p>0.05$

	Total Bil 1	Total Bil2
Grup 1 (Alkol+ SF)	0,07±0,01	0,04±0,01
Grup 2 (Alb + SF)	0,06±0,01	0,042±0,0
Grup 3 (Alb + alkol)	0,04±0,00	0,06±0,01
Grup 4 (SF)	0,03±0,00	0,02±0,00

T Bil araştırmasında bilirubin düzeyinde Grup 1, 2 ve 4'de azalma, Grup 3'de artma gözlemlendi. Bu artma ve azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

4.2. Karaciğerdeki Histopatolojik Bulgular

Tablo 9’da deneklerin histopatolojik skor sonuçları verildi. Histopatolojik araştırmada, hidropik değişiklik açısından tüm gruplarda anlamlı derecede patolojik bulgu mevcuttu. Albendazol–SF (Grup II) ve Albendazol-alkol (Grup III) grubunda yüksek derecede hidropik değişiklik gözlenirken, Alkol-SF (Grup I) ve kontrol (Grup IV) grubunda orta derecede hidropik değişiklik saptandı (Tablo10) (Şekil 9). Hidropik değişiklik açısından gruplar arasında fark yoktu ($P>0.05$). Şekil 14, 15, 16, 17’de hidropik değişiklikler gösterildi.

Tek hücre nekrozu çalışma gruplarında (Grup I,II,III) anlamlı derece yüksek iken, kontrol gurubunda (Grup IV) ise hiç gözlenmedi (Tablo 11) (Şekil 10). Kontrol grubu ile çalışma gruplarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($P<0.01$). Grup III ile Grup I, II arasında fark yoktu ($P>0.05$). Şekil 18,19’da tek hücre nekrozu gösterildi.

Hepatoselüler nekroz Grup II’de yüksek iken, Grup I ve Grup III’de orta derecede yüksekti. Kontrol grubunda ise hiç gözlenmedi (Tablo12) (Şekil 11). Kontrol grubu ile çalışma gruplarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($P=0.00$). Grup III ile Grup I, II arasında fark yoktu ($P>0.05$) Şekil 20’de hepatoselüler nekroz gösterildi.

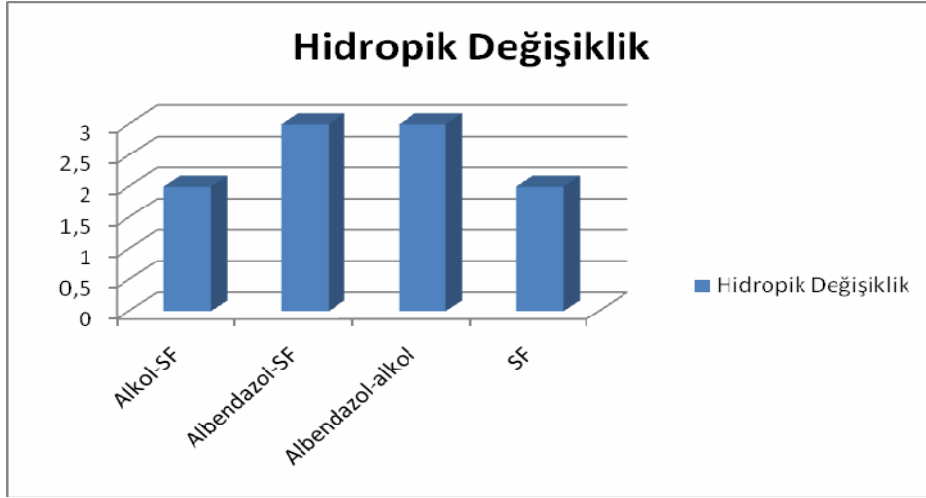
Portal enflamasyon tüm gruplarda orta derecede gözlendi (Şekil 12) (Tablo13). Şekil 21, 22, 23’ de portal enflamasyon gösterildi. Portal enflamasyon açısından gruplar arasında fark yoktu ($P>0.05$).

Kanama, apse oluşumu, fibrozis ise hiçbir denekte görülmedi ($P>0.05$).

Tablo 9. Histopatolojik bulgular

GRUP	HD	YD	TN	A	K	HN	P	F
Grup 1	3	0	1	0	0	1	2	0
	3	0	1	0	0	1	0	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	1	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	1	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	3	0	1	0	0	1	2	0
Grup 2	3	0	0	0	0	2	2	0
	3	0	1	0	0	2	2	0
	3	0	1	0	0	2	2	0
	3	0	1	0	0	2	2	0
	3	0	1	0	0	2	2	0
	2	0	1	0	0	2	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	1	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
Grup 3	3	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	2	2	0
	2	0	2	0	0	2	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	0	0	0	1	2	0
	3	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
	2	0	1	0	0	1	2	0
Grup 4	2	0	0	0	0	0	2	0
	3	0	0	0	0	0	2	0
	2	0	0	0	0	0	2	0
	1	2	0	0	0	0	2	0
	3	0	0	0	0	0	2	0
	3	0	0	0	0	0	3	0
	2	0	0	0	0	0	3	0
	1	2	0	0	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	0	0	0

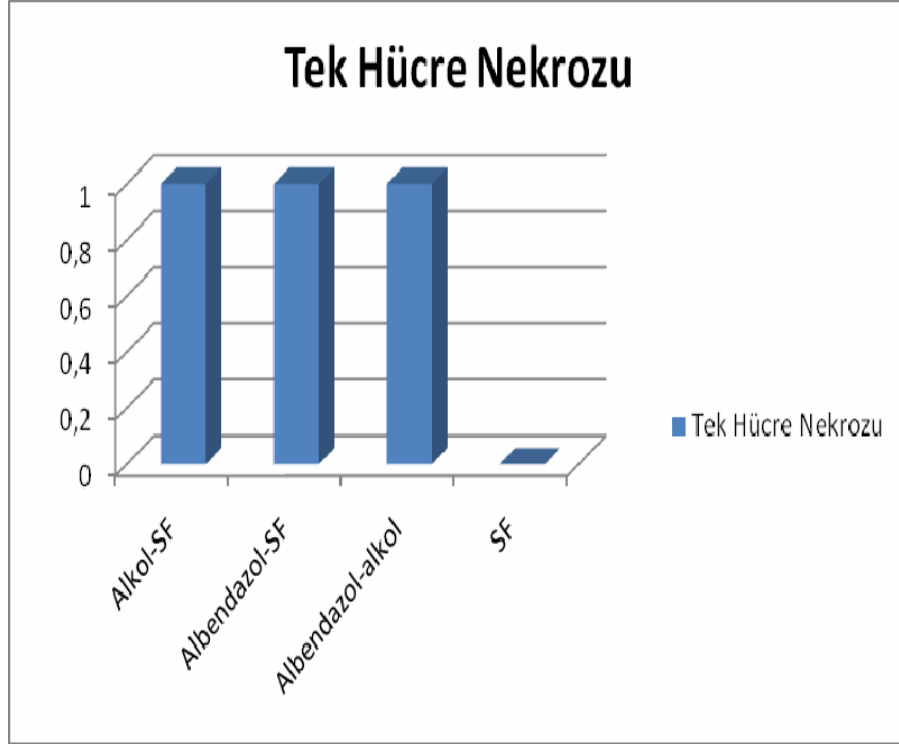
Şekil 9. Hidropik değişiklik grafiği



Tablo 10. Hidropik değişiklik ortancaları ($P>0.05$)

	Median (%25-75)
Grup 1 (Alkol-SF)	2.0 (2.0-3.0)
Grup 2 (Albendazol-SF)	3.0 (2.0-3.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	3.0 (2.0-2.25)
Grup 4 (SF)	2.0 (1.5-3.0)

Grup 2 ve 3' de yüksek derecede hidropik değişiklik gözlenirken, Grup 1 ve 4' de orta derecede hidropik değişiklik saptandı. Hidropik değişiklik açısından gruplar arasında fark yoktu ($P>0.05$).



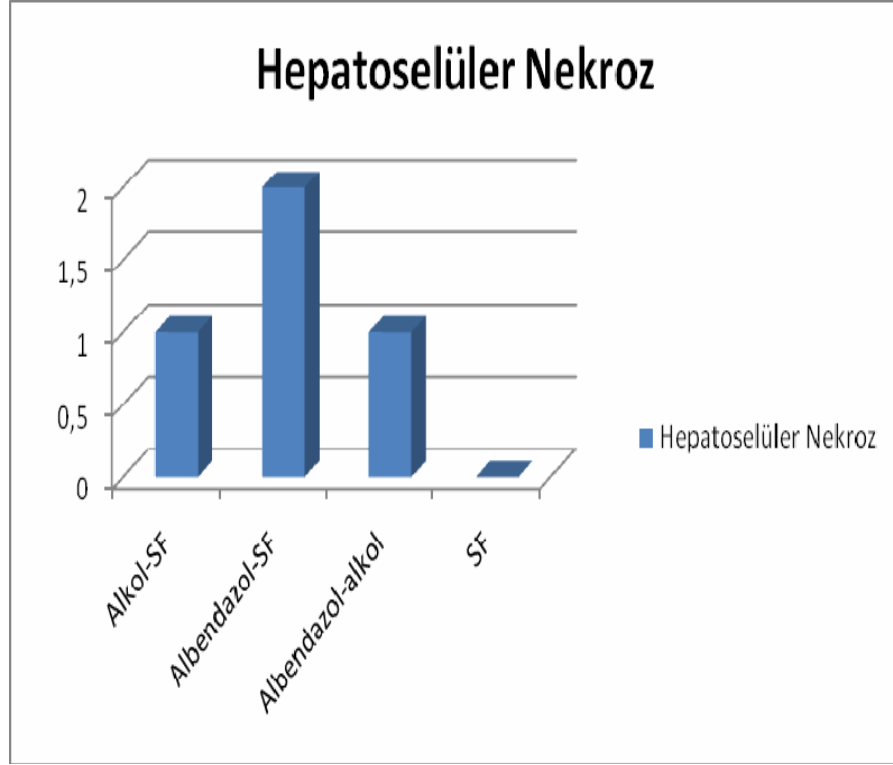
Şekil 10. Tek hücre nekrozu grafiği

Tablo 11. Tek hücre nekrozu ortancaları

	Median (%25-75)
Grup 1 (Alkol-SF)	1.0 (1.0-1.0)
Grup 2 (Albendazol-SF)	1.0 (1.0-1.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	1.0 (1.0-1.0)
Grup 4 (SF)*	0.0 (0.0-0.0)

*Grup 4 farkı yaratan grup (P<0.05)

Tek hücre nekrozu Grup 1, 2, 3' de anlamlı derece yüksek iken, Grup 4' de ise hiç gözlenmedi. Kontrol grubu ile çalışma gruplarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (P<0.01). Grup 3 ile Grup 1, 2 arasında fark yoktu (P>0.05)



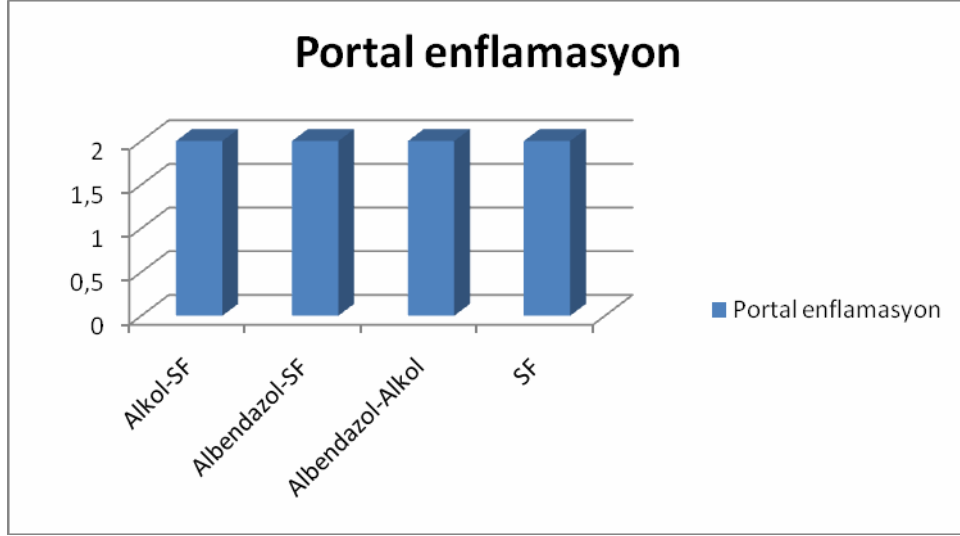
Şekil 11. Hepatosellüler nekroz grafiği

Tablo 12. Hepatosellüler nekroz ortancaları

	Median (%25 - 75)
Grup 1 (Alkol-SF)	1.0 (1.0 -1.0)
Grup 2 (Albendazol-SF)	2.0 (1.0 – 2.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	1.0 (1.0- 1.25)
Grup 4 (SF)*	0.0 (0.0 -0.0)

***Grup 4 farkı yaratan grup (P=0.00)**

Hepatoselüler nekroz Grup 2’de yüksek iken, Grup 1 ve Grup 3’de orta derecede yüksekti. Grup 4’ de gözlenmedi. Kontrol grubu ile çalışma gruplarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (P=0.00). Grup 3 ile Grup 1, 2 arasında fark yoktu (P>0.05).



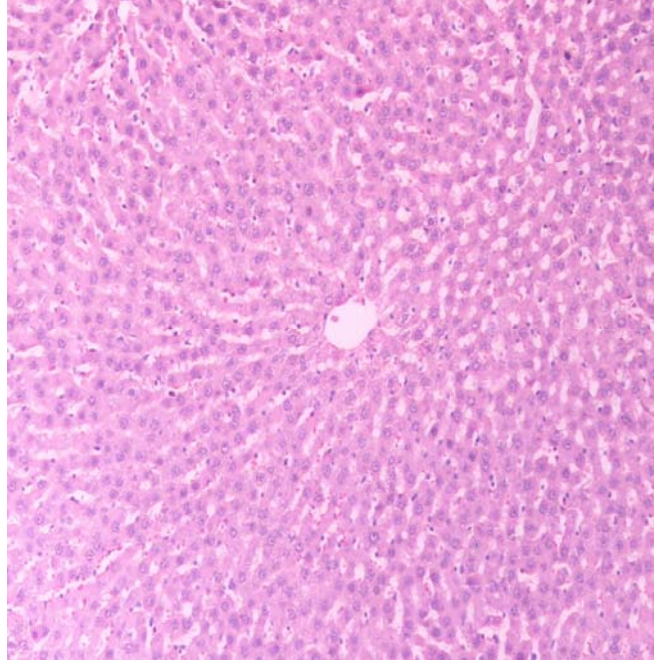
Şekil 12. Portal enflamasyon grafiği

Tablo 13. Portal enflamasyon ortancaları

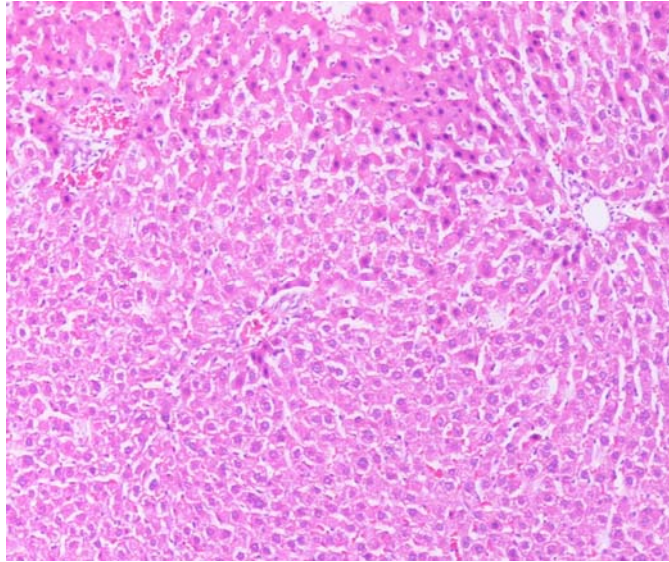
	Median(%25-75)
Grup 1 (Alkol-SF)	2.0 (1.0 – 2.0)
Grup 2 (Albendazol-SF)	2.0 (2.0 – 2.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	2.0 (2.0 – 2.0)
Grup 4 (SF)	2.0 (1.5 – 2.5)

(P>0.05)

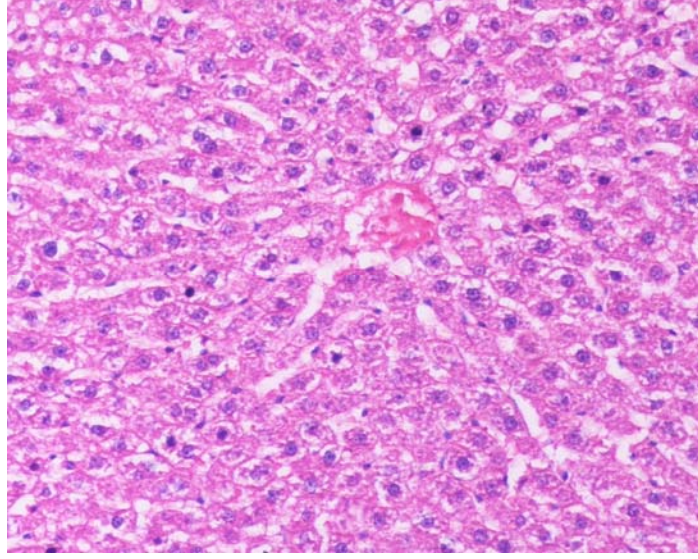
Portal enflamasyon tüm gruplarda orta derecede gözlemlendi. Portal enflamasyon açısından gruplar arasında fark yoktu (P>0.05).



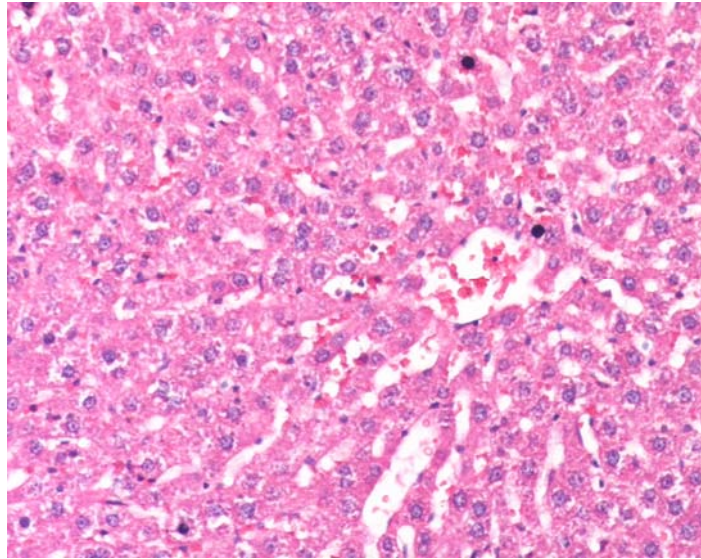
Şekil 13. Normal görünümde karaciğer dokusu



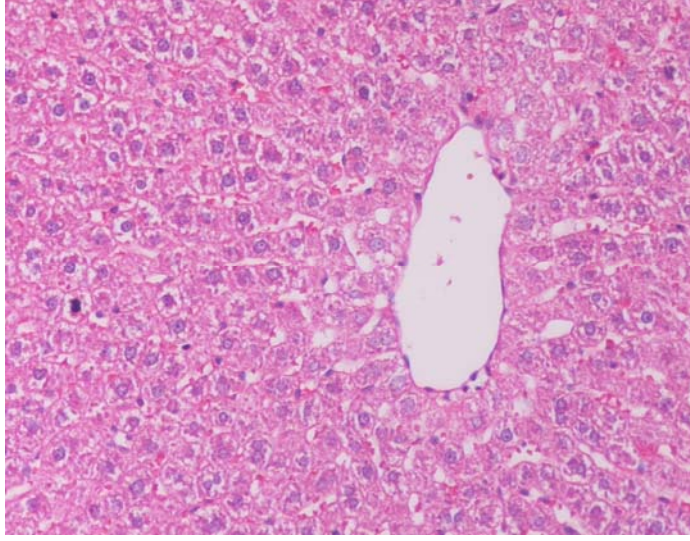
Şekil 14. Hidropik değişiklik (Albendazol-alkol grubu; derece 3)



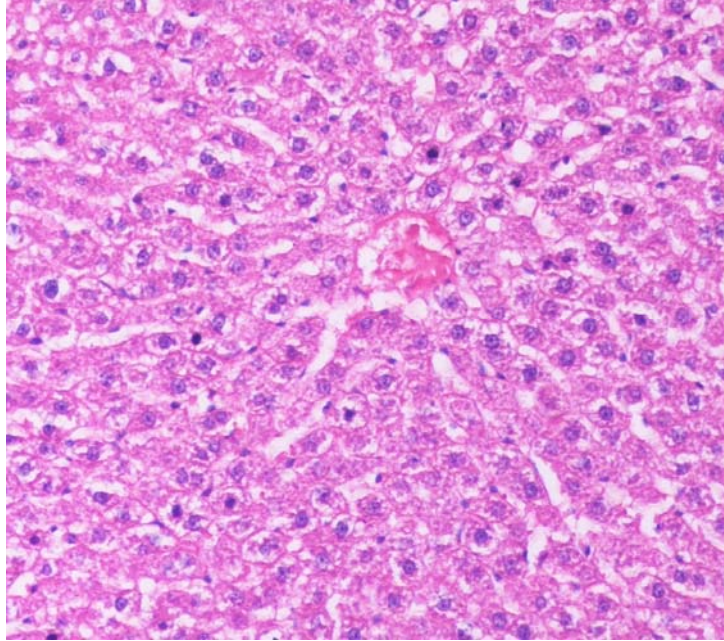
Şekil 15. Hidropik değişiklik (Albendazol-SF grubu; derece 3)



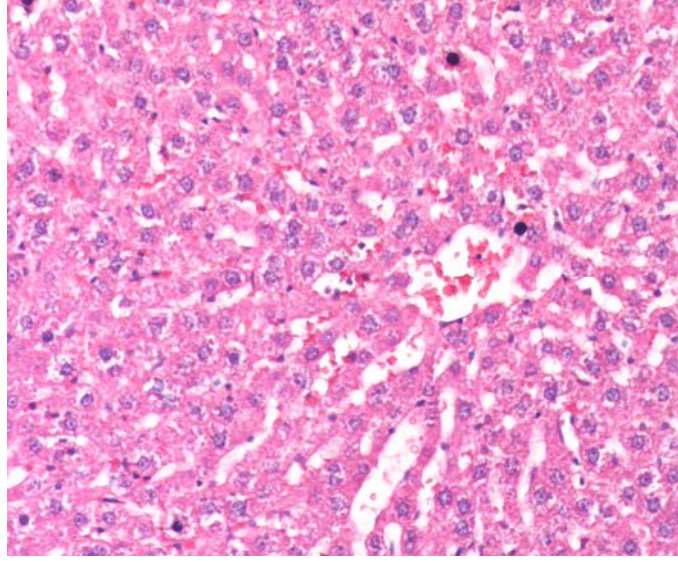
Şekil 16. Hidropik değişiklik (Alkol-SF grubu; derece 3)



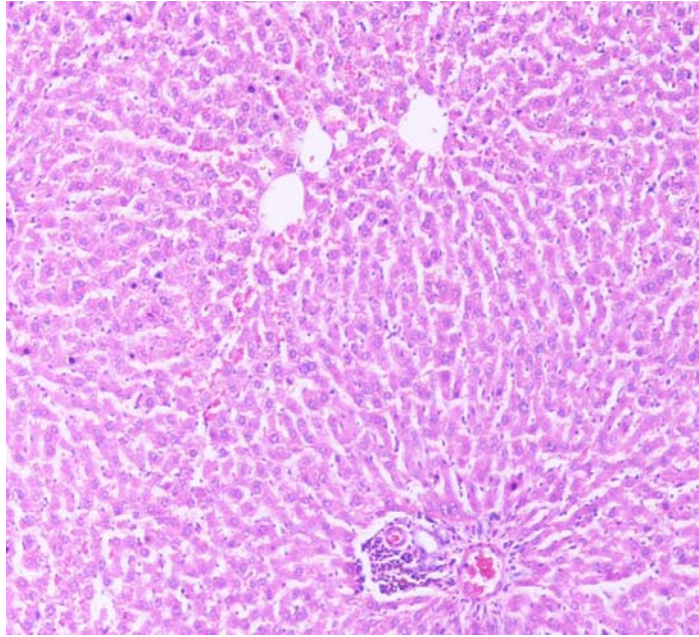
Şekil 17. Hidropik değişiklik (SF grubu; derece 3)



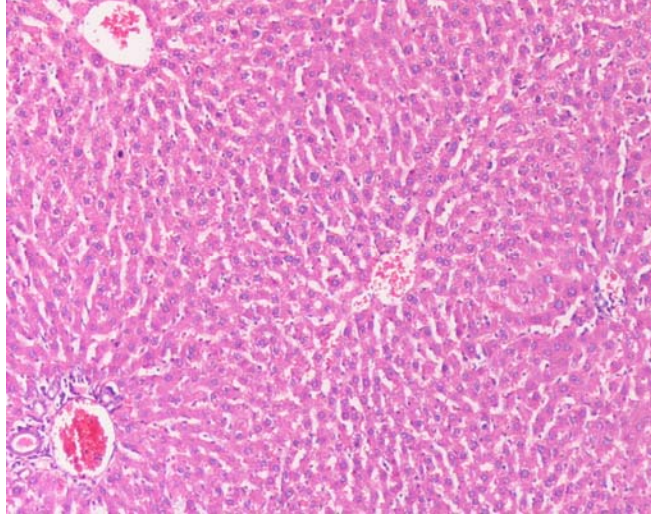
Şekil 18. Tek hücre nekrozu(Albendazol-alkol grubu; derece 2)



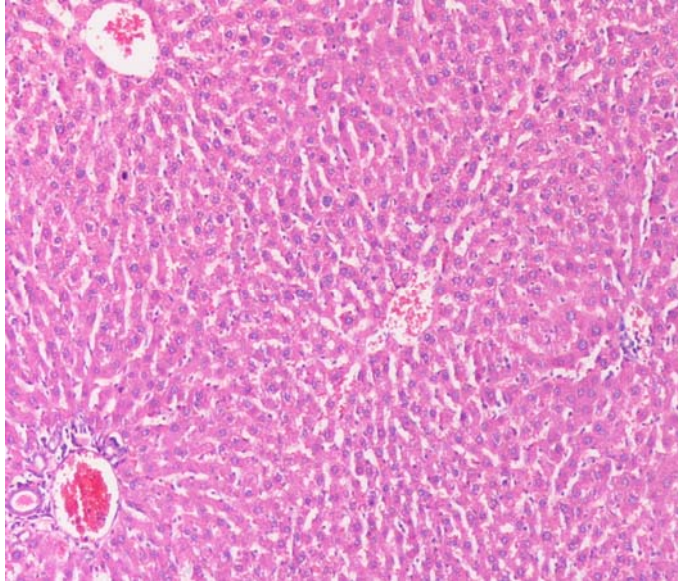
Şekil 19. Tek hücre nekrozu(Albendazol-SF grubu; derece 1)



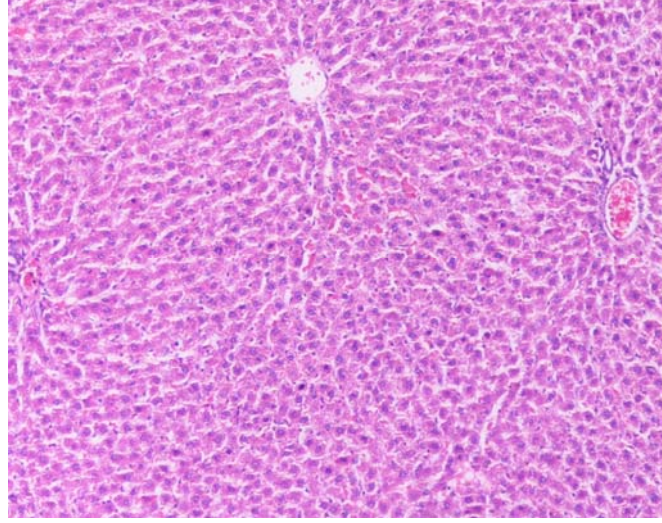
Şekil 20: Hepatoselüler nekroz (Albendazol-SF grubu; derece 2)



Şekil 21. Portal enflamasyon (Albendazol-alkol grubu; derece 2)



Şekil 22. Portal enflamasyon (Albendazol-SF grubu; derece 2)



Şekil 23. Portal enflamasyon (Alkol-SF grubu; derece 2)

4.3. Safra Kanalının Histopatolojik Bulguları:

Safra kanalı patolojisi skorlaması Barış ve arkadaşları⁽⁷⁸⁾ tarafından düzenlenen skorlama sistemi esas alınarak modifiye edildi (Tablo14). Tablo 15’de deneklerin safra kanalı histopatolojik skor sonuçları verilmiştir.

Mukozal hiperplazi, Alkol-SF (Grup I) ve Albendazol-SF (Grup II) grubunda hafif düzeyde gözlenirken, Albendazol-alkol (Grup III) ve kontrol grubunda (Grup IV) çok düşük düzeyde gözlemlendi (Tablo 16) (Şekil 24). Mukoza hiperplazisi açısından gruplar arası fark bulunamadı ($P>0.05$).

Hidropik değişiklik, Albendazol-SF ve Alkol-SF grubunda orta derecede gözlenirken, Albendazol-alkol grubunda hafif derecede gözlemlendi. Kontrol grubunda ise gözlenmedi Kontrol grubu ile çalışma grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.01$). Grup III ile Grup I ve II arasında fark yoktu ($P>0.05$) (Tablo 17) (Şekil 25).

Enflamasyon, Alkol-SF grubunda hafif derecede gözlenirken, Albendazol-SF grubunda orta derecede gözlemlendi. Albendazol-alkol grubunda ise minimal derecede gözlemlendi. Kontrol grubunda ise yine gözlenmedi. Grup II ile IV arasında istatistiksel açıdan fark vardı ($p<0.01$). Diğer gruplar arasında fark yoktu ($P>0.05$) (Tablo 18) (Şekil 26).

Şekil 27’ de safra kanalının normal histopatolojik görünümü verilmiştir. Şekil 28, 29, 30’de mukozal hiperplazi, hidropik değişiklik ve enflamasyon görülmektedir.

Tablo 14: Safra kanalı histopatolojik skorlaması

Hidropik değişiklikler (HD)	
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Şiddetli
Mukoza hiperplazisi	
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Şiddetli
Enflamasyon	
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Şiddetli

Tablo 15. Safra kanalı histopatolojik bulguları

Grup	Mukoza hiperplazisi	Hidropik değişiklik	Enflamasyon
Grup 1	1	1	0
	1	2	0
	0	1	0
	2	2	1
	1	2	2
	2	1	1
	3	3	1
	0	0	0
	0	2	2
Grup 2	1	0	2
	1	2	2
	2	2	2
	1	2	0
	1	2	2
	2	2	2
	0	2	0
	0	0	0
	2	2	2
Grup 3	2	2	1
	0	0	0
	1	2	0
	0	1	0
	3	1	1
	0	1	0
	0	1	1
	0	0	1
	1	1	1
0	0	0	
Grup 4	0	0	0
	1	0	1
	1	1	0
	0	0	0
	0	0	0
	0	0	0
	1	1	0
	0	0	0
	0	0	0



Şekil:24 Safra kanalı mukoza hiperplazisi grafiği

Tablo:16 Safra kanalı mukoza hiperplazisi ortancaları

	Median (%25 - 75)
Grup 1 (Alkol-SF)	1.0 (0.0 -2.0)
Grup 2 (Albendazol-SF)	1.0 (0.5 – 2.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	0.0 (0.0- 1.25)
Grup 4 (SF)	0.0 (0.0 -1.0)

***(P>0.05)**

Mukoza hiperplazi, Grup I ve Grup II' de hafif düzeyde gözlenirken, Grup III ve Grup IV' de yoktu (Tablo 16) (Şekil 24). Mukoza hiperplazisi açısından gruplar arası fark bulunamadı (P>0.05).



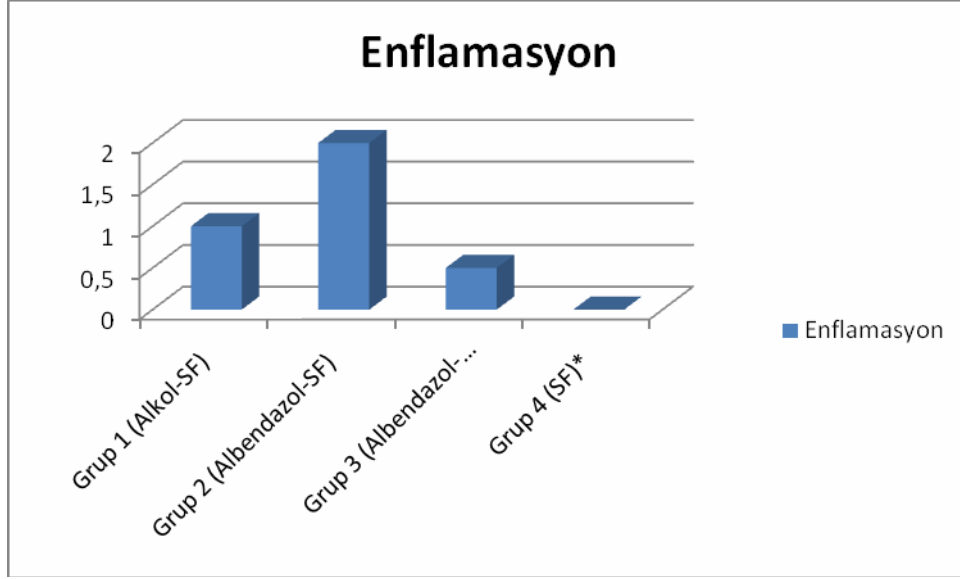
Şekil:25 Safra kanalı hidropik değişiklik grafiği

Tablo:17 Safra kanalı hidropik değişiklik ortancaları

	Median (%25 - 75)
Grup 1 (Alkol-SF)	2.0 (1.0 -2.0)
Grup 2 (Albendazol-SF)	2.0 (1.0 – 2.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	1.0 (0.0- 1.25)
Grup 4 (SF)*	0.0 (0.0 -0.5)

***(P<0.05)**

Hidropik değişiklik, Grup 1 ve 2’de orta derecede gözlenirken, Grup 3’de hafif derecede gözlendi. Grup 4’de ise gözlenmedi Kontrol grubu ile çalışma grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,01$). Grup III ile Grup I ve II arasında fark yoktu ($P>0.05$).



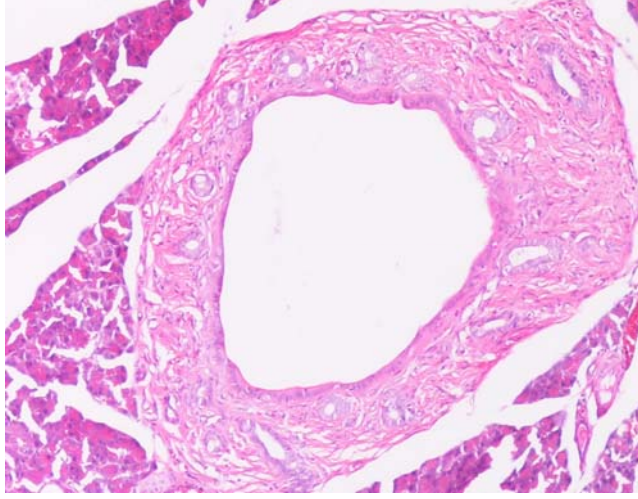
Şekil:26 Safra kanalı enflamasyon grafiği

Tablo:18 Safra kanalında enflamasyon ortancaları

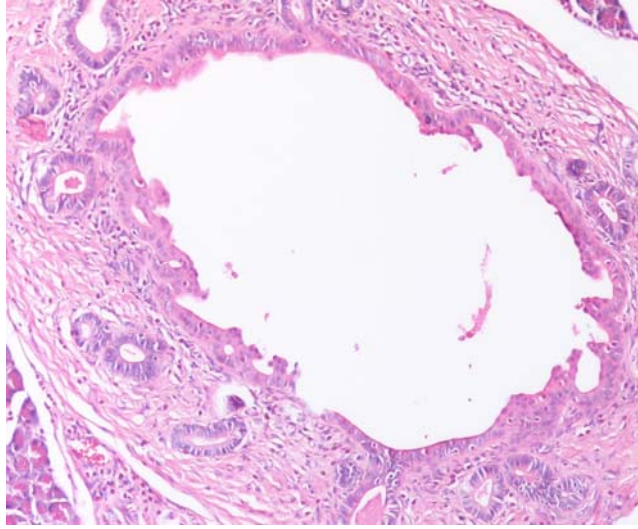
	Median (%25 - 75)
Grup 1 (Alkol-SF)	1.0 (0.0 -1.5)
Grup 2 (Albendazol-SF)*	2.0 (0.0 – 2.0)
Grup 3 (Albendazol-Alkol)	0.5 (0.0- 1.0)
Grup 4 (SF)*	0.0 (0.0 -0.0)

***(P<0.05)**

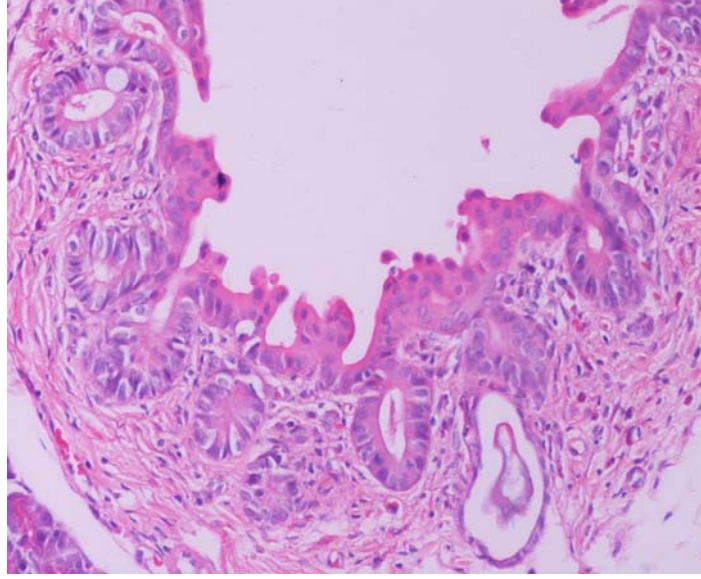
Enflamasyon, Grup 1' de hafif derecede gözlenirken, Grup 2' de orta derecede gözlendi. Grup 3' de ise minimal derecede gözlendi. Kontrol grubunda ise yine gözlenmedi. Grup II ile IV arasında istatistiksel açıdan fark vardı (p<0,01). Diğer gruplar arasında fark yoktu (P>0.05).



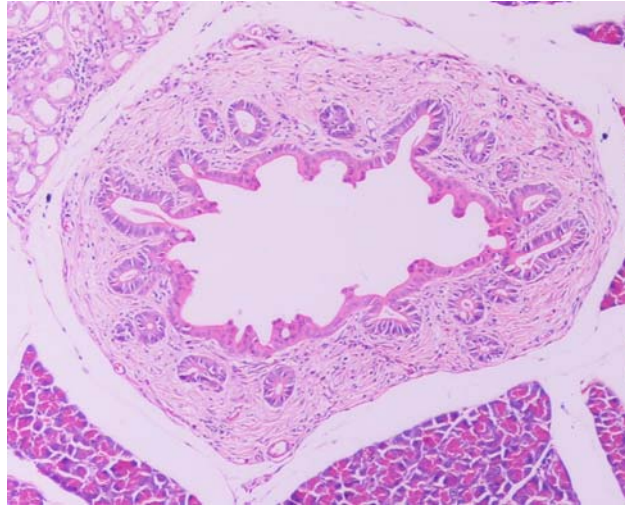
Şekil 27. Normal görünümde safra kanalı (SF grubu)



Şekil 28. Safra kanalı mukozasında papiller hiperlazi, mukoza epitelinde vakuolizasyon, submukozada nütrofil infiltrasyonu görülmekte. (Albendazol-SF grubu)



Şekil 29. Safra kanalı mukozasında çok şiddetli düzeyde papiller hiperplazi görüldü. Safra kanal epiteline yer yer hidropik değişiklikler dikkati çekti. Submukozada dejeneratif değişiklikler yanında polimorfnükleer hücre infiltrasyonuna rastlandı (Albendazol-alkol grubu).



Şekil 30. Safra kanalı mukozasında şiddetli düzeyde papiller hiperplazi gözlemlendi. Safra kanal epiteline şiddetli vakuolizasyon gözlemlendi (Alkol-SF grubu).

5.TARTIŞMA

Kist hidatik EG'un larva formunun oluşturduğu, insanlarda özellikle karaciğer olmak üzere vücudun her bölgesine yerleşebilen, tüm dünyada oldukça sık görülen bir paraziter hastalıktır. Hayvancılığın yeterince gelişmediği, hayvan kesimlerinin kontrolsüz olarak yapıldığı ülkelerde daha sıklıkla görülmektedir. Ülkemizde ekinokok enfeksiyonları, birçok Akdeniz ülkesinde olduğu gibi, endemik olarak görülmektedir. Ayrıca ülkemiz için yakın gelecekte sorunun çözümü güç görünmektedir.

Bir enfeksiyon hastalığı olmakla birlikte nadiren spontan şifa söz konusudur, medikal ve perkütanöz tedavi seçenekleri bulunmasına karşın cerrahi, temel tedavi özelliğini sürdürmektedir^(9,10,96,97).

Kist hidatik cerrahisinin önemli komplikasyonları nüksler ve sekonder hidatidozistir. Cerrahi tedavinin temel prensipleri; kist kavitesinin boşaltılması, kist kavitesinin dezenfeksiyonu, ameliyat sahasında canlı parazitin bırakılmaması ve kist kavitesinin kapatılması-doldurulmasıdır. Cerrahi girişimler sırasında her ne kadar dikkat edilse de skolekslerin çevreye saçılması önlenemez

İyi bir cerrahi teknik kullanımı kadar etkin skolisidal maddelerin kullanımı da önemlidir. Tedavide kullanılacak ideal protoskolisidal madde, hızla etki etmeli, ucuz ve pratik olmalı, kaviteden ve peritondan absorpsiyonu ya çok az veya hiç olmamalı, suda veya organizmaya zarar vermeyen eriticilerde eriyebilmeli, lokal ve sistemik yan ve toksik etkileri olmamalıdır. Özellikle karaciğer ve safra yolları üzerinde kalıcı hasarlara yol açmamalıdır. Tüm bu kriterler söz konusu olduğunda, çok sayıda ve değişik formüllerde solüsyonların kullanılmış olmasına rağmen fikirbirliği sağlanan ideal bir skolisidal solüsyondan bahsetmek mümkün değildir⁽⁴⁾.

Hemen tüm skolisidal maddelerin organizma için toksik olduğu bilinmektedir. Skolisidal maddelerin etkinliği doz ve uygulama süresiyle yakından ilgilidir. Kist sıvısında ortalama 400.000/cc bulunan canlı skoleksleri öldürmek amacı ile formol, hipertonic NaCl, gümüş nitrat, alkol, iyot bileşikleri, setrimid, hidrojen peroksit gibi skolisidal maddeler kullanılmıştır. Kist içine verilen skolisidal madde yaklaşık 5-10 dakika beklendikten sonra kist içeriği boşaltılmaktadır. Kist içine verilecek skolisidal ajanın miktarının ise belirli bir kuralı yoktur. Bu bağlamda ideal olan skolisidal ajanların belirlenmesi çok büyük önem arz etmektedir⁽⁴⁾.

Literatürde protoskolisidal solüsyonların hepatobiliyer sistem üzerine olan yan etkilerini araştıran birçok araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda bizimde yaptığımız gibi ağırlıklı olarak protoskolisidal solüsyonların neden olduğu histopatolojik değişimler üzerinde durulmuştur. Kist hidatik cerrahisinde kullanılan sayısız solüsyona rağmen, özellikle kisto-biliyer fistüllü olgularda, karaciğer ve safra yolları üzerine toksik etkisi olmayan ve yukarıda bahsedilen özellikleri taşıyan ideal bir solüsyondan bahsetmek güçtür. Günümüzde yaygın olarak kullanılan hipertonic saline ve alkol başta olmak üzere tüm skolisidal solüsyonların hepatobiliyer sistem üzerine az veya çok yan etkileri bulunmaktadır. Genelde karaciğer değişiklikleri reversibl olmaktadır. Ancak çok kuvvetli toksik etkiye sahip solüsyonlarda örneğin formolde olduğu gibi- anaflaktik şoktan akut hepatik yetmezlik tablosuna kadar değişen bir klinikte hastanın kaybı ile sonuçlanabilmektedir^(2,3,98).

Kisto biliyer fistüllü olgularda ise, protoskolisidal solüsyonların biliyer sisteme geçmesi ile erken dönemde karaciğer stazı, ödem, hemorajik nekroz ve fibrozis oluşmakta; geç dönemde ise irreversibl olarak gelişen “kostik sklerozan kolanjit” meydana gelmektedir. Bilindiği gibi, bu patolojinin kesin çözümü bulunmamaktadır. Son döneminde ancak karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilebilmektedir^(85,102,103).

Chapman⁽⁹⁵⁾ sklerozan kolanjitin mikroskobik bulgularının portal enflamasyon, safra kanalı proliferasyonu, safra kanalında darlık, periduktal fibrozis, kupffer hücrelerinde hiperplazi, piecemeal nekroz ve fokal enflamasyon olduğunu vurgulamaktadır. Formol, hipertonic serum sale, setrimid, iyot bileşikleri, gümüş nitrat ve hidrojen peroksitin safra yollarına geçmesi benzer değişikliklere yol açmaktadır. Erzurumlu⁽⁸⁵⁾, Minkari⁽⁹⁷⁾, Mirouze⁽⁹⁹⁾, Grimaud⁽¹⁰⁰⁾, Languille⁽¹⁰¹⁾ gibi araştırmacılar da skolisidal amaçla kullanılan değişik yoğunluktaki formol solüsyonlarının karaciğerde staz, ağır hemorajik nekroz, anafilaksi, şimik peritonit, kolanjit, ve perikolanjite yol açtığını bildirmişlerdir.

Bilinen ve kullanılan protoskolisidal solüsyonlar içinde hepatobiliyer yan etkiler açısından en uygun olanı, albendazol solüsyonudur. Bu nedenle albendazol üzerine çalışmayı uygun gördük. Albendazolun lipofilik yapıda olmasından dolayı sudaki erime özelliğinin düşük oluşu önemli bir olumsuz özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak gastrointestinal sistemden çok az emilmektedir. Bilindiği üzere

albendazolun % 2 mg olarak hazırlanan solüsyonlarındaki erime oranı ancak % 1.7 µgr olarak gerçekleşmektedir. Alkol de çözünen miktarın yaklaşık 1/10'i kadardır⁽⁸⁵⁾. Albendazolun protoskolisidal bir solüsyon olarak etkisini artırmak için toksisitesini artırmayan ideal bir çözücüde eritilmesi gerekmektedir. Albendazolun küçük miktardaki alkolde çözüldükten sonra serum fizyolojikle dilüe edilmesiyle bu sorunun çözülebileceği hipotezinden yola çıkarak çalışmamız gerçekleştirilmiştir. %2'lik alkol içinde hazırlanan albendazol solüsyonunun biyokimyasal ve histopatolojik olarak serum fizyolojik ile hazırlanan albendazol solüsyonundan daha fazla olumsuz değişikliklere neden olmadığı çalışmamızda gösterilmiştir. Öte yandan absolut alkolün taşıdığı yan etkilerden uzaktır. Konu ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu çalışmanın daha önce yapılmış birçok çalışmadan farkı teorik olarak albendazolun solüsyon olarak yoğunluğunu artırmaktan yola çıkmıştır. Çalışmamızda albendazolun hepatobiliyer sistem üzerinde oluşan yan etkileri araştırılmıştır.

Protoskolisidal solüsyonların hepatobiliyer sisteme etkilerini araştıran deneysel çalışmalarda başlıca iki yöntem kullanılmaktadır. Tavşanlar ve kobaylar gibi, safra kesesi bulunan deney hayvanlarında protoskolisidal solüsyonlar, safra kesesi ponksiyone edildikten sonra kese içine verilmekte, koledok klampe edilerek veya iki parmak arasında sıkıştırılarak, verilen solüsyonun intrahepatik safra yollarına ulaşması sağlanmaktadır. İşlem kolesistektomi ile tamamlanmaktadır. Bu yöntemde solüsyonun intrahepatik safra yollarına ulaşma oranı tartışmalıdır. Parmakla sıkıştırmanın yeterli olup olmayacağından emin olmak mümkün değildir. Klempaj yapılması durumunda ise, -atravmatik dahi olsa- cerrahi travmanın koledok üzerine yapacağı hasarı işlem sonuçlarından ekarte etmek güçleşmektedir. Safra kesesi olmayan sıçan ve fare gibi deney hayvanlarında ise transduodenal koledok kanülasyonu yapılarak, standardize edilemeyen bir enjektör basıncı ile koledoka protoskolisidal solüsyon verilmektedir. Ancak bu yöntemde de kanülasyonun ve basıncın yaratacağı hasarı ekarte etmek güçleşmektedir^(73,75,85-87,98). Çalışmamızda, deney hayvanları olarak sıçanlar kullanıldı. Transduodenal kanülasyon ile solüsyon verilmesi aynı kişi tarafından yapıldı. Kesitlerde distal koledok'un son 2 cm'lik bölümünden kesitler alınmamaya dikkat edildi.

Hepatobiliyer sistemde oluşan hasarın belirlenmesinde kullanılan parametreler sıklıkla karaciğer ve safra yolları patolojilerinde kullanılan enzimler, bilirubinler ve histopatolojik araştırmalardır. Literatürde bilirubin yükselmesi ile ilgili bulgular

tartışmalıdır. Büyük bir karaciğer hasarı veya biliyer tıkanma olmadığı sürece bilirubin yükselmesinin olmaması doğaldır. Çalışmamızda da beklendiği üzere bilirubin düzeyinde tüm gruplarda kayda değer artma ya da azalma saptanmamıştır. Belki de bu sebeple literatürdeki deneysel çalışmalarda bilirubin çok fazla kullanılmamıştır. Buna karşın ALT, AST, GGT, ALP yaygın olarak kullanılmıştır. AST, karaciğer hücreleri, myokard, çizgili adaleler, böbrek ve pankreasta bulunur. Bu hücrelerin hasarında kan seviyesi yükselir. ALT, büyük oranda karaciğer hücrelerinde bulunur. Yükselmesi hepatosit hasarının göstergesidir. GGT'de benzer özelliktedir. ALP ise, ekstra ve intrahepatik safra yolları mukozasından kaynaklanır. ALP'nin yükselmesi eğer iskelet sisteminde bir patoloji yoksa biliyer sistemin patolojilerine bağlıdır^(73,75,85-87,98). Bu çalışmalarda genel bulgu olarak hepatosit hasarı ve safra yolları mukoza hasarına bağlı olarak enzim yükselmesi görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen biyokimyasal sonuçlara göre kontrol grubunda ve çalışma gruplarında karaciğer fonksiyonlarının bozulmadığı görüldü. Bu bulgu kullanılan yöntemin, hepatobiliyer sistem üzerinde biyokimyasal değişikliğe yol açacak etki yaratmadığını göstermektedir. Etil alkolün karaciğer, koledok ve safra kesesi üzerine önemli oranda toksik bir ajan olduğu ve bu yapılarda önemli histopatolojik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir^(2,3). Ülkemizde yapılan deneysel bir çalışmada polivinil prolidon iyodinin, gümüş nitratin, sodyum klorürün ve etil alkolün hepatopankreatikobiliyer sistem üzerine olan etkileri araştırılmış ve en toksik ajan alkol olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan alkol %95'lik olup çalışmamızla karşılaştırılmayacak oranda yüksektir⁽²⁾. Çalışmamızda albendazolun çözünürlüğünü arttırmaya yetecek düşük alkol oranı kullanılmış ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmadığı gösterilmiştir.

Histopatolojik çalışmalar yapan araştırmacılar tarafından farklı terminolojilerle tanımlamalar yapılmıştır^(73,75,85-87,98). Kliniğimizde yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan kriterler skala halinde toparlanmış ve 2005 yılındaki Barış ve arkadaşlarının⁽⁷⁸⁾ yaptığı çalışmada yayınlanmıştır. Çalışmamız da, histopatolojik araştırma aynı skala kullanılarak yapıldı. Bu skalada protoskolisidal solüsyonların hepatobiliyer sistem üzerine etkilerinde, nekroz, portal enflamasyon, kanama, apse oluşumu, hidropik dejenerasyon, fibrozis, yağlı dejenerasyon gibi değişiklikler bildirildi. Bulgularımız bu skalaya uygun olarak aritmetiksel olarak değerlendirildi. Ek

olarak ortak safra yolları mukozasındaki değişiklikler ayrı bir bulgu olarak değerlendirildi.

Karaciğerdeki değişikliklerin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda, hidropik değişiklik ve portal enflamasyonun çalışma grupları ve kontrol grubunda yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda da gözlenen bu olumsuz değişikliklerin yapılan cerrahi uygulamaya sekonder gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Tek hücre nekrozu ve hepatoselüler nekroz kontrol grubunda hiç gözlenmezken, çalışma gruplarında yüksek değerlerde tespit edilmiştir. Ayrıca kanama, apse oluşumu, fibrozis hiçbir denekte görülmemiştir.

Ortak safra kanalındaki histopatolojik değişiklikler Barış ve ark. ⁽⁷⁸⁾ tarafından uygulanan skala modifiye edilerek düzenlenmiştir. Ortak safra kanalı mukoza hiperplazisi Albendazol-SF ve Alkol-SF grubunda hafif düzeyde gözlendi. Albendazol-alkol ve kontrol grubunda belirgin bir histopatolojik değişiklik yoktu. Hidropik değişiklik ve enflamasyon Albendazol-SF ve Alkol-SF grubunda belirgin düzeyde gözlendi. Albendazol-alkol grubunda minimal derecede gözlendi. Kontrol grubunda yine anlamlı bir değişiklik olmadı.

Sonuç olarak albendazol-alkol solüsyonunun diğer çalışma gruplarında kullanılan solüsyonlardan daha toksik olmadığını göstermiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmada tüm gruplarda işlem öncesi ve işlem sonrası ALT, ALP, AST, bilirubin, GGT düzeyleri arasında kayda değer bir artma ya da azalma bulunmamıştır. Histopatolojik araştırmada karaciğerde HD'nin açısından tüm gruplarda anlamlı derecede patolojik bulgu saptanırken Albendazol-SF ve Albendazol-alkol grubunda daha yüksek derecede HD saptanmıştır. Yani çalışmamızda Albendazolun %2'lik alkol içinde çözündürülmesinin histopatolojik açıdan daha fazla HD'e neden olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç klinik açıdan önem arz etmektedir.

TN çalışma gruplarında anlamlı derece yüksek bulunurken kontrol grubunda gözlenmemiştir. HN albendazol-SF grubunda daha yüksek olmak üzere çalışma gruplarında yüksek olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise hiç gözlenmemiştir. Ayrıca kanama, apse oluşumu, fibrozis hiçbir denekte görülmemiştir.

Ortak safra kanalında mukoza hiperplazisi, enflamasyon, hidropik değişiklik Albendazol-SF ve Alkol-SF grubunda, Albendazol-alkol ve kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, kist hidatiğin medikal tedavisinde yararlı bir ilaç olan albendazolun sudaki çözülme problemi nedeniyle, çözücü olarak kullanılan alkol ile birlikte biliyer sisteme verildiğinde albendazoldan beklenenden daha fazla bir hepatobiliyer hasara yol açmadığı görülmüştür. Alkol-albendazolun protoskolisidal solüsyon olarak klinik pratikte kullanımından önce konu ile ilgili daha geniş serilerle ve uzun sürelerde yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca teorik olarak albendazolun alkol içinde artmış çözünürlüğüyle elde edilen solüsyonun skolisidal etkinliğinde artma olacağı muhtemeldir, ancak bu durum skoleksler üzerinde olan etkinliğini gösteren klinik çalışmalara da ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Erzurumlu K, Tezelman S, Çevikbaş U ve ark. Sklerozan Kolanjit Etiyolojisinde skolosidal Solüsyonların Etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1990; 6: 22-26.
2. Eyüpoğlu B, Doğanay M, Reis E et al. The effects of scolocidal agents on hepatopancreaticobiliary system “An experimenal study” _Turkish Journal of Gastroenterology 1999; 10 (3): 280-286.
3. Kozak O, Atak M, GüleçB et al. The effects of scolocidal solutions to liver and bilier tract. Gülhane Medical Journal 2000; 42(3): 2 69-75.
4. Ökesli N.A, Belviranlı M, Aygün E ve ark. S.Ü Tıp Fakültesi Dergisi 1991; 7: 67-172 (1991)
5. Montera JVM, Garcia JA, Lafuenta JP, Fat-fluid level in hepatic hydatid cysts: A new sign of rüptüre into the biliary tree? AJR 1996; 167: 91-94
6. Karavias DD, Vagianas CE, Kakkos SK et al Peritoneal echinococcosis. World J Surg 1996; 20: 337-40
7. Bilghiti J, Benhamou JP, Houry S. Caustic sclerosing cholangitis. Arch Surg 1986; 121: 1162-1165.
8. Aggarwal AR, Garg RL. Formalin toxicity in hydatid liverdiseas. Anaesthesia. 1983; 38 : 662-665.
9. Bilge O. Karaciğer Kist Hidatik. İstanbul Tıp Fakültesi,Nobel Kitapevi. 2002;1103-1109.
10. Örmeci N. Kist Hidatik Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri. 1999;3:187-199.
11. Unat EK, Yücel A, Atlas K. Tıp parazitolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfi Yayınları, İstanbul. Beşinci baskı. No:15 1995;411-479.
12. Minkari T, Kafadar Y, Alver O ve ark. Hidatik kist cerrahisinde introfleksiyonun yeri.Çağdaş Cerrahi Dergisi 1983;10:3424-27.
13. Yazar S: Karaciğer kist hidatiklerinde perkütan drenaj ve açık cerrahi sonrası kist poşunun ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile takibi, Uzmanlık tezi, 2006
14. Tınar R. Coşkun Ş.Z. Hayvanlarda ve insanlarda kist hidatik . İzmir. 7. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özel Yayını. E.Ü. Ofset Basımevi. P.1991; 157-196.
15. Merdivenci A. Türkiyede Hidatik Kist Hastalığı . İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul. No:2145/36, 1976

16. Üner A. İnsanlarda ve hayvanlarda kist hidatik. Ekinokokların sistematığı ve biyolojisi. Türkiye parazitoloji Derneği Yayını. No:10,1991;13-28.
17. Eckert J and Deplazes P. Biological Epidemiological and Clinical Aspects of Echinococcosis, A Zoonosis of Increasing Concern. Clin Microbiol Rev,2004; 7(1): 1283-1294
18. Meymerian E, Schwabe CW: Host parasite relationship in echinococcosis. AmJ Med Hyg 1962; 11:360
19. Kol A: Karaciğer hidatik kistlerinde cerrahi tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması Uzmanlık tezi, 1996.
20. Özcel M. A, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını. No :22 Özcel M.A, Ak M, Özbek Y (ed.), Meka matbaacılık, İzmir, 2007; 541-542
21. Değerli 7, Bozfağlıoğlu Y: Cerrahi-2 Gastrointestinal.1990:295-9
22. Maingot R: Abdominal Operasyonlar 2.cilt1990:1259-72
23. Paşaoğlu E, Boyacıgil S,Damgacı D ve ark. Vertebral hydatid disease.Austuryal Radiol. 1997; 41:188-89.
24. Sun T. Echinococcosis, In: Parasitic Disorders: Pathology, diagnosis and management. Mitchell CW. 2. Edition. 1999; 377-387.
25. Gottstein B, Reichen J. Echinococcosis/hydatidosis Manson's Tropical Diseases. Ed:Cook GC.WB Saunders Company Ltd, Twentieth Edition.1996; 1486-508.
26. King CH. Cestodes (tapeworms). In: Principles and practice of infectious diseases. Eds. Mangel G, Bennet JE, Dolin R. Fifth edition. Volume 2, 2000; 2956-65, 2000.
27. Kasımoğlu Ö, Yakacıklı S, Öneş, Ü: Casoni antijeni ile Weinberg reaksiyonu ilişkisi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 1972;2:117-20.
28. Lass N, Laver Z, Lengy J. The immüno diagnosis of hydatid disease: Postoperative evulation of the skin test and four serological tests. Ann Allergy 1973;31:430-36.
29. Ekrami Y: Surgical treatment of hydatid disease of the liver: Arc Surg 1976;11:1350-52.
30. Joske RA. The changing pattern of hydatid disease, with special reference to hydatid of the liver. Med J Aust 1974; 1(5): 129-32.

31. Beggs I: The radiological appearances of hydatid disease of the liver. Clin Radiol 1983;34:556-63.
32. Sutton D. A textbook of Radiology and Imaging. Churchill Livingstone. Edinburgh.1980;805.
33. Mircea PA, Cucu A, Vlaiç R: Contained rupture of a liver hydatid cyst sonographic diagnosis and long term postoperative follow-up. J Ultrasound Med 1987;6:339-42.
34. Gharbi H A, Hassine W, Brauner M W et al. Dupuch K. Ultrasound Examination of The Hydatid Liver. Radiology 1981; 139:459-463.
35. El Tahir MI, Omojola MF, Malatani T. Al Saigh H: Hydatid disease of the liver: Evaluation of ultrasound and computed tomography. Br J Radiol 1992; 65:390-92.
36. Choliz JD, Ollaverri FJL, Casas TF et al. Computed tomography in hepatic echinococcosis Am J Roentgenol 1982;139:699-702.
37. Marti Bonmati L, Serrano FM. Complications of hepatic hydatid cyst: Ultrasound, computed tomography and magnetic resonance diagnosis. Gastrointest Radiol 1990;15:119-25.
38. Hoff FL, Aisen AM, Walden ME, et al. MRI in hydatid disease of the liver. Gastrointest Radiol 1987;12:39-42.
39. Davalio Marani SA, Canossi GC, Nicoli FA. Hydatid disease: MRI study. Radiology 1990;175:701-706.
40. Morris DL, Dykhes PW, Marriner S et al. Albendazole: objective evidence of response in human hydatid disease JAMA 1985;253:2053
41. Sayek I: Temel cerrahi, cilt2 1991:902-8
42. Polat C, Dervişoğlu A, Hokelek M et al. Dual treatment of albendazole in hepatic hydatidosis: New therapeutic modality in 52 cases. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005;20,421-425
43. Morris DL: Preoperative albendazole therapy for hydatid cyst. Br J Surg 1987;74-805.
44. Bekhti A, Schaaps JP, Capron M et al. Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole: preliminary results in four cases Br Med J 1977;1047-51 1977
45. Medical treatment of hydatid disease. Br J Surg 1979;2-53

46. Morel P, Robert J, Rohner A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver A Survey of 69 patients Surg 1988;859-62.
47. Khuroo MS, Zarger SA, Mahajan R. Echinococcus granulosus cysts in the liver: Management with percutaneous drainage. Radiology 1991; 180: 141-45.
48. Filiace C, Stroselli M, Brunetti E et al. Percutaneous drainage of hydatid liver cysts. Radiology 1992; 184 (2):579-80.
49. Acunas B, Rozanes D, Acunas G et al. Purely cystic hydatid disease of the liver. Treatment with percutaneous aspiration and injection of the hypertonic saline. Radiology 1992;182:541-43.
50. Goktay A, Secil M, Gulcu A et al. Percutaneous Treatment of Hydatid Liver Cysts in Children As A Primary Treatment: Long-Term Results. J Vasc Interv Radiol 2005; 16:831-839.
51. Maingot R: Abdominal operasyonlar, Nobel Tıp Kitabevi 2. cilt 1990: 7259-72.
52. Ertem M, Karahasanoglu T, Yavuz N et al. Laparoscopically Treated Liver Hydatid Cysts. Arch Surg. 2002; 137(10): 1170-1173.
53. Ezer A, Haberal H A, Nursal T et al. Liver Resection. Hpb. 2005; 7(Suppl 1): 19-31.
54. Gloor B Q, Ly D. Candinas Role of Laparoscopy in Hepatic Cyst Surgery. Dig Surg 2002;19:494-499.
55. Schipper HG, Kager PA. Diagnosis and Treatment of Hepatic Echinococcosis: An Overview. Scand J Gastroenterol 2004 (Suppl); 241:50-55.
56. Filippou D K, Kolimpiris C, Anemodouras N. Modified Capitonnage in Partial Cystectomy Performed For Liver Hydatid Disease. BMC Surgery 2004; 4: 8.
57. Mcmanus D, Zhang W, Li J et al. Echinococcosis Lancet 2003; 362: 1295-1304.
58. Zaouche A, Haouet K, Jouini M et al. Management of Liver Hydatid Cysts With A Large Biliocystic Fistula: Multicenter Retrospective Study World J. Surg 2001; 25: 28-39.
59. Cirenei A, Bertoldi I. Evolution of Surgery For Liver Hydatidosis From 1950 To Today: Analysis of A Personal Experience. World J. Surg. 2001; 25: 87-92.
60. Zengin K, Unal E, Karabicak İ et al. A New Instrument. The "Perfore-Aspirator" For Laparoscopic Treatment of Hydatid Cysts of The Liver Surgical Laparoscopy. Endoscopy & Percutaneous Techniques 2003; 13(2): 80-82.

61. Alper A, Emre A, Hazar H et al. Laparoscopic surgery of hepatic hydatid disease: Initial reports and early follow-up of 16 patients. *World J Surg* 1995; 19: 725-728.
62. Dervişoğlu A, Polat C, Hokelek M et al. Videolaparoscopic treatment of hepatic hydatid cyst. *Hepato-Gastroenterology*. 2005; 52(65): 1526-1528
63. Sağlam A. Abdominal hidatik kistlerin tedavisinde yeni bir aspiratör. *Ulusal Cerrahi Kongresi 92. İstanbul, Abstract Kitabı, 1992, Sh 370.*
64. Barros JL: Hydatid disease of the liver. *Am J Surgery* 135: 580-87.1978
65. Lygidakis NJ. Septic cholangitis as a complication of intrabilyer rüptüre of hydatid cysts of the liver. *Br J Clin Pract* 1984 38:57-61
66. Oynat A, Peiser J, Avinoah E, Barki Y: Acute cholangitis caused by ruptured hydatid cysts. *Surgery* 1984; 95:495-500, 1984.
67. Harris JD: Ruptured of the hydatid cyst of the liver into the bilyer tract. *Br J Surg* 1965; 52: 210-14.
68. Hankins JR. Management of complicated hepatic hydatid cysts. *Ann Surg*. 1963; 158: 1020-34.
69. Saidi F: Treatment of echinococcal cysts. *Mastery of surgery 2. edition*. Ed. Nyhus LM, Baker RJ: 1992; 818-34.
70. Kayabalı D, Çavuşoğlu T, Kutlu H ve ark. Safra yollarına açılan karaciğer kist hidatiklerinde fizyopatoloji, tanı ve tedavi . *T Klin Gastroenterohepatoloji* 3 (2): 208-212 1991.
71. Kattan YB: İntrabilyer rüptüre of hydatid cysts of the liver. *Br J Surg* 62:885-90, 1975
72. Koç M. Karaciğer Kist Hidatiğinde Postoperatif Safra Fistülü gelişimini Preoperatif Dönemde Belirleyen Faktörler (Uzmanlık Tezi) 2007. Ankara.
73. Gülkaya M, Erkoçak U E, Demircan O ve ark. Skolosidal solüsyonların Karaciğer Ve Safra Yollarına Etkileri. *Klinik Ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 1995; 3: 17-20.
74. Sielaff T, Taylor B, Langer B. Recurrence of Hydatid Disease *World J Surg* 2001; 25:83-86.
75. Kozak O, Atak M, Güleç B ve ark. Skolosidal Maddelerin Karaciğer Ve Safra Yollarına Etkileri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2000; 42(3): 269-275.

76. Puryan K, Karadayi K, Topcu Ö et al. Chlorhexidine Gluconate: An Ideal Scolicidal Agent in The Treatment of Intraperitoneal Hydatidosis? *World J. Surg.* 2005; 29: 227-230.
77. Smego R, Bhatti S, Khaliq A et al. Percutaneous Aspiration-Injection-Reaspiration Drainage Plus Albendazole Or Mebendazole Or Hepatic Cystic Echinococcosis: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 1073-83.
78. Yetim I, Erzurumlu K, Hokelek M et al. Results of alcohol and albendazole injections in hepatic hydatidosis: experimental study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 ; 20(9): 1442-1447.
79. Akhan O, Dinçer A, Gokoz A et al. Percutaneous Treatment of Abdominal Hydatid Cyst With Hypertonic saline and Alcohol. An Experimental Study in Sheep. *Invest Radiol* 1993; 28(2): 121-127.
80. Gökçe Ö, Gökçe Ç, Yılmaz M et al. Povidone-Iodine in Experimental Peritoneal Hydatidosis. *Br J Surg* 1991 ;78:495-496.
81. Bosanac B Z, Lısanın L. Percutaneous Drainage of Hydatid Cyst in The Liver As A Primary Treatment: Review of 52 Consecutivecases With Long-Term Follow-Up. *Clinical Radiology* 2000; 55: 839-848.
82. Khuroo M, Nazır A, Wani M S . Percutaneous Drainage Compared With Surgery For Hepatic Hydatid Cysts The New England Journal of Medicine 1997; 337: 881-887.
83. Pelâez V, Kugler C, Correa D et al. As Percutaneous Treatment of Hydatid Liver Cysts *Acta Tropica* 2000; 75: 197-202.
84. Polat K, Balik A, Ören D. Percutaneous Drainage of Hydatid Cyst of The Liver: Long-Term Results. *Hpb* 2002; 4(4): 163-166.
85. Erzurumlu K, Tezelman S, Çevikbaş U, Elzedeğ U. Sklerozan Kolanjit Etiyolojisinde skolosidal Solüsyonların Etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1990;6:22-26.
86. Erzurumlu K, Özdemir M, Mihmanlı M et al. The Effect of İntraoperative mebendazole-Albendazole Applications On The Hepatobiliary System. *Eur Surg Res* 1995; 27: 340-345.

87. Erzurumlu K, Hokelek M, Barış S ve ark. The Effect of Albendazole Sulfoxide Solution On The Scolices and Hepatobiliary System. *Eur Surgres* 1998; 30:433-438.
88. Erzurumlu K, Hokelek M, Gönlüşen L et al. The Effect of Albendazole On The Prevention of Secondary Hydatidosis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 247-250.
89. Aygün E, Şahin M, Ödev K et al. The Management of Liver Hydatid Cysts By Percutaneous Drainage. *Canadian Journal of Surgery* 2001; 44(3): 203-209.
90. Değer E, Hokelek M, Değer BA et al. A New Therapeutic Approach For The Treatmen of Cystic Echinococcosis: Percutaneous Albendazole Sulfoxide İnjection Without Reaspiration. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 248-254.
91. Erzurumlu K, Şahin M, Yıldız C. Abdominal Hydatidosis: Surgical Treatment and The Value of Benzoimidazoles. *Turkish Archives of Surgery* 1996; 1: 189-195.
92. Fregonezi-Nery M, Prudencio-Ferreira S, Kedor E et al. F. Sensory Evaluation of Albendazole Suspensions *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2002;5(4): 457-463.
93. Paksoy Y, Ödev K, Şahin M et al. Percutaneous Sonographically Guided Treatment of Hydatid Cysts in Sheep - Direct İnjection of Mebendazole and Albendazole. *J Ultras Med* 2003; 22 (8): 797-803.
94. Hokelek M, Erzurumlu K, Uyar Y et al. The effect of prazikuantel as a scolocidal agent on the protoscolices of echinococcus granulosus. *Turkish Journal of Hygiene and Biology* 1999; 56: 129-33. (İn Turkish)
95. Chapman RWC, Marborgh BA, Rhodes JM, et al: Primary sclerosing cholangitis: A review of its clinical feautres, clolangiography and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870-5.
96. Barış İ, Şahin AA, Bilir N. Hidatik Kist hastalığı ve Türkiye'deki konumu. *Türkiye akciğer hastalıkları vakfı yayını* 1989; 1: 23-34.
97. Minkari T. Karaciğer hidatik ve alveoler kist cerrahisi. *Çağdaş cerrahi dergisi* 1988; 2: 209-215
98. Coşkun I, İrfanoğlu M.E, Uzunköy A ve ark. Skolosidal Solüsyonların Safra Yollarına Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992; 6: 158-161.

99. Mirouze D, Bories G, Pomier-Layrargues G, Aubin JP, Marchal G, Michel H: Cholangite sclerosante secondaire a une formolisation accidentelle des voies biliaires chez 5 malades porteurs d'un kyste hydatique du foie (reproduction experimentale). *Gastroent Clin Bio* 1983; 7:200-1.
100. Grimaud J.C, Sastre B, Orsani P, Monges G, Treffot M.J, Monges A, Michotey G. Le role du formol dans la survenue de lesions sclerosantes des voies biliarise. *J Chir* 1984; 121:163-169.
101. Languille O, Houry S, Huguier M, Belghiti J: Cholangite sclerosante secondaire a l'injection dans les voies biliaires de serum sale hipertonique et de formol- Etude experimentale. *Gastroent Clin Bio* 1984; 8:152-3.
102. Turkçapar A G, Ersöz S, Güngör C, Aydınuraz K, Yerdel MA, Araş N. Surgical Treatment of Hepatic Hydatidosis Combined With Perioperative Treatment With Albendazole. *Eur J Surg* 1997; 163: 923-928.
103. Smego R, Sebanego P. Treatment Options For Hepatic Cystic Echinococcosis *International Journal of Infectious Diseases* 2005; 9:69-76.
104. Teres J, Gomez Moli J, Bruquera M et al. Sclerosing cholangitis after surgical treatment of hepatic echinococcal cysts. Report of three cases. *Am J Surg* 1984; 148(5): 694-7.